

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

### CONTEXTE

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune dans laquelle l'ensemble des acteurs du répertoire de l'inflammation intervient contre les antigènes de la myéline. Lymphocytes T, notamment autoréactifs, monocytes et plus récemment démontré lymphocytes B, participent au mécanisme physiopathologique, expliquant en partie pourquoi les processus infectieux peuvent aggraver au moins temporairement la maladie. L'implication des vaccinations comme élément générateur de la SEP, ou facteur aggravant chez les patients porteurs de la maladie, a donné lieu à de nombreuses polémiques. C'est en France en particulier que la controverse sur le lien entre la vaccination contre l'hépatite B (VHB) et la survenue d'une SEP a été la plus vive dans les années 90. En 1993, l'Organisation Mondiale de la Santé avait lancé une campagne de vaccination de masse des nourrissons et des adolescents, car une action ciblée uniquement sur les groupes à risques paraissait insuffisante pour éradiquer la pandémie mondiale. Les autorités françaises ont suivi cette recommandation en 1994 et l'ont même étendue aux jeunes adultes, tranche d'âge dans laquelle débute le plus souvent la SEP, avec un pic de fréquence à 30 ans en moyenne. C'est dans ce contexte que des cas isolés puis des petites séries de cas d'association temporelle entre vaccination contre le VHB et la SEP ont été rapportés, justifiant la nécessité de répondre à la question « Cause ou coïncidence ? ». Ce constat amenait d'ailleurs les autorités de santé françaises à solliciter dès 1997 la réalisation d'études épidémiologiques dont la méthodologie permettrait d'évaluer plus finement l'existence d'une telle association.

Depuis, l'association entre vaccinations et SEP ou affections démyélinisantes du système nerveux central (SNC), ainsi que le rapport bénéfices/risques de la vaccination contre le VHB, ont été évalués à plusieurs reprises par des groupes d'experts en France, dans le cadre de conférences de consensus formalisées ou d'auditions d'experts.

La **Conférence de consensus 2001 sur la sclérose en plaques** a été réalisée selon les recommandations méthodologiques de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Concernant les vaccinations chez un patient porteur d'une SEP, le texte souligne que « quatre études récentes n'ont pas montré de lien entre une vaccination, en particulier contre l'hépatite B, et le déclenchement ou l'aggravation de la maladie. Les vaccinations peuvent donc être proposées dans les mêmes indications (professions exposées, voyages, etc.) et avec les mêmes risques que dans la population générale. » (<https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/sclerose3.pdf>).

La **Conférence de consensus 2003 sur la vaccination contre l'hépatite B** a été réalisée selon la même méthodologie. Concernant les atteintes démyélinisantes en cas de vaccination chez l'adulte, elle rapporte que « *des séries de cas et des observations à partir du système de pharmacovigilance français ont généré une alerte. Ces données n'ont cependant pas de valeur suffisante pour évaluer la causalité d'une relation. Les*

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

*études épidémiologiques publiées et de qualité méthodologique fiable n'ont pas montré d'association convaincante, mais ne permettent pas d'exclure formellement une association de faible ampleur. Les résultats disponibles des études sont en effet largement contradictoires. En outre, ces études présentent toutes des limites méthodologiques diverses, n'ont pas toujours examiné les mêmes pathologies, ni les mêmes fenêtres temporelles (durée écoulée entre la vaccination et la survenue d'une pathologie, très variable selon les études), et ont été réalisées dans des conditions ne permettant pas de les mettre en commun et de les confronter de façon satisfaisante. Une étude récente, réalisée sur des données provenant de Grande-Bretagne et non encore publiée, a montré une association statistiquement significative. Les résultats de cette étude devront être réexaminés lorsque l'ensemble des données sera disponible dans le cadre d'une publication complète. Par ailleurs, il n'existe pas d'arguments épidémiologiques en faveur de l'hypothèse que la vaccination puisse provoquer des poussées chez des personnes déjà atteintes de sclérose en plaques. Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'évaluer l'existence d'un risque lié à la vaccination en cas d'antécédents familiaux de sclérose en plaques. ».*

Pour les atteintes démyélinisantes en cas de vaccination chez l'enfant, « *il n'existe à ce jour aucun signal de pharmacovigilance et pas d'arguments en faveur de l'existence d'une association entre la vaccination contre le VHB et les pathologies démyélinisantes.* »

([https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/VHB\\_recos.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/VHB_recos.pdf))

Une **audition publique d'experts a été organisée en novembre 2004** à la demande du Ministre de la Santé et de la Protection Sociale, afin de réexaminer les recommandations émises en septembre 2003 en faisant l'état des lieux des dernières données disponibles concernant les études épidémiologiques et les données de pharmacovigilance sur la vaccination contre le VHB et la SEP; les données cliniques sur les atteintes démyélinisantes centrales; les données physiopathologiques sur la vaccination et l'auto-immunité; les données cliniques et épidémiologiques sur l'hépatite B. La commission a confirmé la pertinence des stratégies d'action recommandées en septembre 2003 dans la mesure où les informations présentées ne conduisaient pas à remettre en question ce programme.

En revanche, la commission a souligné « *une 'ambivalence' perçue par le grand public* » dans l'analyse juridique des situations d'événements post-vaccinaux :

- d'une part, un cadre bien identifié pour les seules vaccinations obligatoires (professionnels de santé) permet, à ce jour, de reconnaître une présomption d'imputabilité autorisant une qualification d'accident du travail ;
- d'autre part, dans tous les autres cas, la charge de la preuve appartenant à la personne vaccinée, des incertitudes demeurent en jurisprudence sur la recevabilité des demandes de réparation, et une fin de non-recevoir est généralement émise par les juridictions à l'encontre des demandes de compensation. Il en résulte une impossibilité de satisfaire les demandes de réparation.

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

Cette situation est à l'origine d'une incompréhension telle que la commission considère que la mise en œuvre de la politique vaccinale dans son ensemble est fortement entravée aujourd'hui par le débat sur la reconnaissance et l'indemnisation d'effets secondaires allégués. La confusion et l'incertitude autour de ce débat ont atteint autant le public que nombre de professionnels de la santé, et sont un obstacle à la vaccination de sujets qui devraient l'être. Les associations représentant les patients semblent faire une dissociation dans leurs propos, d'une part, en reconnaissant les bienfaits de la vaccination, tout en poursuivant, d'autre part, leur demande quant au débat juridique sur les rares effets secondaires possibles.

Dans l'intérêt du développement des politiques de santé publique, la commission considère « *qu'il convient de dissocier les aspects scientifiques - l'établissement d'une association causale doit reposer sur des faits scientifiques établis, notamment épidémiologiques et physiopathologiques - et le champ juridique.* »

([https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/VHB\\_audition%20publique.PDF](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/VHB_audition%20publique.PDF))

Enfin, la **Commission nationale de pharmacovigilance a examiné le 27 septembre 2011** les données de surveillance des vaccins contre l'HBV concernant les affections démyélinisantes du système nerveux et d'autres pathologies, les données les plus récentes couvrant la période du 1er janvier 2007 au 31 décembre 2010.

Le rapport conclut que « *les données de pharmacovigilance ne confirment pas le signal pour ces trois types d'événements indésirables* » (incluant les affections démyélinisantes du système nerveux dont la sclérose en plaques (SEP) est la plus connue). « *Ces données sont cohérentes avec celles de la surveillance internationale et des études scientifiques réalisées :*

1. *Plusieurs centaines de millions de personnes dans le monde ont reçu le vaccin contre l'hépatite B sans qu'un signal particulier portant sur le risque de développer une sclérose en plaques ou d'autres maladies démyélinisantes du système nerveux n'apparaisse dans ces pays.*

2. *Les différentes études épidémiologiques publiées ne permettent pas de retenir un lien entre la vaccination contre l'hépatite B et les effets indésirables surveillés. Pour ce qui concerne le signal concernant les affections démyélinisantes du système nerveux, les trois études épidémiologiques mises en place par l'Afssaps vont dans le même sens et sont concordantes avec les données internationales.* »

[ansm.sante.fr/content/download/38801/509771/version/1/file/Bilan-VHB.pdf](https://ansm.sante.fr/content/download/38801/509771/version/1/file/Bilan-VHB.pdf)

### **Pourquoi la Société Francophone de la Sclérose en Plaques (SFSEP) a-t-elle décidé d'initier un nouveau travail de recommandations en 2017 ?**

- Les réticences à la vaccination persistent, tant auprès des patients que des professionnels de santé. Force est également de constater que l'ambivalence soulignée par les experts en 2004 sur l'analyse juridique des événements survenus

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

après des vaccinations persiste et est un frein à la vaccination dans la population générale, mais surtout dans l'entourage familial des personnes souffrant de SEP.

- L'arsenal thérapeutique destiné à lutter contre l'évolution de la SEP s'est considérablement enrichi et de nombreuses nouvelles thérapeutiques immunoactives sont aujourd'hui disponibles. Dans ce contexte, de nouvelles questions se posent, chez les patients exposés à ces nouveaux traitements, sur l'efficacité vaccinale, l'application la plus adaptée du calendrier vaccinal et la prévention des risques infectieux potentiels induits par ces traitements.
- Des données importantes relatives à la vaccination d'autres catégories de patients atteints de maladies dysimmunitaires générant une immunodépression ont été acquises cette dernière décennie, autorisant un transfert et un partage d'expérience entre champs d'expertises.
- Les données de la littérature se sont également enrichies, ce qui justifie en soi d'une mise à jour.

La méthodologie des études sur les vaccins permet rarement d'apporter un niveau de preuve élevé. Des essais randomisés ne sont envisageables en pratique que pour répondre à certaines questions, comme le risque de déclenchement d'une poussée après une vaccination ou l'évaluation de l'efficacité biologique d'un vaccin sous traitement immunoactif. En revanche, d'autres situations ne s'y prêtent pas, en particulier la question centrale de l'évaluation du risque de SEP après vaccination, où la détection d'une association faible à modérée, pour une maladie dont la prévalence est faible (1 pour 1000 environ), nécessiterait le suivi prospectif des cohortes de plusieurs dizaines, voire centaines de milliers de personnes exposées et non exposées aux vaccins.

La définition des cas est très hétérogène d'une étude à l'autre : SEP, affection inflammatoire démyélinisante du SNC, premier épisode démyélinisant du SNC, encéphalomyélite aiguë disséminée, syndrome cliniquement isolé, névrite optique. Ces définitions peuvent au final regrouper une entité physiopathologique similaire, d'autant que les critères diagnostiques de SEP ont beaucoup évolué depuis 2001, faisant qu'un syndrome clinique isolé ou une névrite optique de 2001 pourraient aujourd'hui être classés d'emblée comme SEP. Elles peuvent également couvrir des pathologies bien différentes.

La validation des diagnostics et des non diagnostics, ainsi que la date de survenue des événements d'intérêt, doivent être précisément explicités, notamment dans les situations où les études sont réalisées à partir des bases de données en population générale.

La qualité du recueil des données sur les vaccinations (et l'absence de vaccinations) est un élément fondamental pour juger de la qualité d'une étude. En effet, les études rétrospectives peuvent être soumises à de nombreux biais, le plus important étant un biais de mesure différentiel entre les cas et les contrôles, les cas (SEP) étant enclins à rapporter plus de vaccinations et à des dates proches de l'événement d'intérêt, que les témoins, surtout dans les périodes de polémiques médiatisées. La validation des

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

vaccinations devrait donc privilégier les preuves apportées par les certificats ou carnets de vaccination, supérieures aux bases de données et aux interviews de patients. Enfin, les intervalles de temps étudiés pour les associations entre exposition et événement étudié sont très variables, allant de 2 mois à plusieurs années.

Le choix méthodologique de formuler des recommandations par consensus formalisé (RAND) selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé ([https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide\\_methodologique\\_cf\\_40\\_pages\\_2011-11-03\\_15-40-2\\_278.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodologique_cf_40_pages_2011-11-03_15-40-2_278.pdf)) se justifie donc par l'abondance d'une littérature scientifique dont les limites méthodologiques ne permettent pas d'arriver simplement à une conclusion.

Ces recommandations ont pour objectif de mettre à la disposition des différents acteurs du système de santé (professionnels, patients et usagers, décideurs) une synthèse rigoureuse de l'état de l'art et des données de la science destinée :

- à aider la prise de décision dans le choix des soins ;
- à harmoniser les pratiques ;
- à réduire les traitements et actes inutiles ou à risque.

**Le but des recommandations de bonnes pratiques est d'améliorer la prise en charge des patients, et donc des soins qui leur sont apportés, objectif qui est au cœur des missions de la SFSEP.**

### METHODOLOGIE

La méthodologie utilisée est une adaptation des recommandations de la Haute Autorité de Santé puis d'une méthode dérivée RAND/UCLA (Haute Autorité de Santé, 2007) (table 1). Le comité de pilotage a défini initialement les thèmes de travail. Pour chaque thème, deux ou trois questions cliniques concrètes et spécifiques ont été posées. L'objectif de ces recommandations est de répondre à ces questions cliniques. La recherche documentaire a été faite par les groupes de lectures en utilisant les sites Internet principaux regroupant les publications de recommandations et de consensus. Une recherche dans la base de données Medline a ensuite été effectuée (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Une première sélection a été effectuée avec une recherche par mots-clés en anglais : multiple sclerosis, central nervous system demyelination, clinically isolated syndrome, optic neuritis, vaccination, vaccine, relapse, infection, immunomodulators, immunosuppressants, interferon beta, glatiramer acetate, teriflunomide, dimethyl fumarate, fingolimod, natalizumab, cyclophosphamide, méthotrexate, cladribine, ocrelizumab, rituximab, alemtuzumab, campath, azathioprine, mycophenolate.

Les groupes de lectures ont ensuite effectué une analyse systématique de la littérature avec grilles de lecture et rédigé un argumentaire avec les références adaptées. Une étape

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

de relecture et de gradation a été effectuée par l'ensemble du groupe de travail en réunion présentielle et la version rédigée par les coordinatrices a finalement fait l'objet de 5 allers-retours lecture/relecture par le groupe de travail. Des experts relecteurs non neurologues (oncologues, rhumatologues, infectiologues en partenariat avec la SPILF) ont été sollicités sur la compréhension de la version finale du manuscrit.

Chaque question a été soumise individuellement au groupe des cotateurs, qui n'avaient pas participé à la rédaction initiale. Chaque cotateur devait se prononcer sur le niveau d'agrément de chaque proposition situé entre 1 (total désaccord) et 9 (totalement d'accord). De façon à obtenir un consensus optimal sur la forme et le contenu, chaque recommandation a subi trois cycles d'écriture, cotation, révision (Table 1).

**Les recommandations proposées sont classées en grade A, B ou C selon les modalités suivantes (Table 2)**

([https://www.hassante.fr/portail/...06/etat\\_des\\_lieux\\_niveau\\_preuve\\_gradation.pdf](https://www.hassante.fr/portail/...06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf)) :

Une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve: par exemple, essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, méta-analyse d'essais contrôlés randomisés. L'existence d'une évidence scientifique forte entraîne systématiquement une recommandation de grade A quel que soit le degré d'accord des experts.

Une recommandation de grade B est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve: par exemple, essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, études de cohortes.

Une recommandation de grade C est fondée sur des études de moindre niveau de preuve: par exemple, études cas-témoins, séries de cas.

En l'absence de précision, les recommandations proposées ne correspondent qu'à un accord d'experts. En l'absence d'étude de fort niveau de preuve et d'accord d'experts, les alternatives seront exposées sans formulation de recommandations en faveur de l'une ou de l'autre.

L'ensemble des participants ont collaborés dans les processus d'aller-retour lecture/relecture au moins 3 fois par messagerie électronique et lors d'une réunion physique d'échanges sur la bibliographie et la rédaction (table 3).

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

**Table 1: Méthodologie utilisée**

<b>Participants</b>	<b>Action</b>
<b><u>Comité de pilotage</u></b>	Définition des thèmes, organisation et suivi du projet, assistance des groupes, rédaction finale
<b><u>Groupe de lecteurs</u></b>	Analyse de la littérature, rédaction des propositions de recommandations et argumentaires (neurologues)
<b><u>Groupe cotateurs</u></b>	Lecture critique des recommandations et cotation du degré d'agrément et de la forme de chaque recommandation (neurologues)
<b><u>Groupe de validation</u></b>	Lecture critique des recommandations et vote (d'accord, pas d'accord, ne se prononce pas) pour chaque recommandations constitués de neurologues exerçant en CHU, neurologues exerçant en CHG, neurologues libéraux, médecins rééducateurs, médecins généralistes.
<b><u>Experts relecteurs extérieurs</u></b>	Lecture critique des recommandations selon les connaissances de la littérature non neurologique*

\* **oncologues, rhumatologues, infectiologues en partenariat avec la SPILF**

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

**Table 2. Grade des recommandations**

<b>Grade des recommandations</b>	<b>Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature</b>
<b>A</b> <b>Preuve scientifique établie</b>	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
<b>B</b> <b>Présomption scientifique</b>	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance - études comparatives non randomisées bien menées - études de cohortes.
<b>C</b> <b>Faible niveau de preuve scientifique</b>	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants - études rétrospectives - séries de cas - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).



# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

**Table 3 : Liste des participants: groupe français des recommandations vaccins et SEP**

LECTEURS		COORDINATEURS		COTATEURS	
NOM	VILLE	NOM	VILLE	NOM	VILLE
Maarouf Adil	Marseille	Bensa Caroline	Paris	Clavelou Pierre	Clermont-Ferrand
Michel Laure	Rennes	Ouallet Jean Christophe	Bordeaux	Edan Gilles	Rennes
Ciron Jonathan	Toulouse	Le Page Emmanuelle	Rennes	Gout Olivier	Paris
Bourre Bertrand	Rouen	Zephir Helene	Lille	Debouverie Marc	Nancy
Cohen Mikael	Nice	Thouvenot Eric	Nimes	Pelletier Jean	Marseille
Mathey Guillaume	Nancy	Ayrignac Xavier	Montpellier	Brochet Bruno	Bordeaux
Hadhoun Nawal	Lille		Lyon	Labauge Pierre	Montpellier
Davenas Charlotte	Lyon		Nice	Faucheux Jean Marc	Agen
Guennoc Anne Marie	Tours			Bernady Patricia	Bayonne
Louapre Celine	Paris			Planque Evelyne	Epinal
Maillart Elisabeth	Paris	<b>COPI</b>		Hautecoeur Patrick	Lhomme
Wiertlevski Sandrine	Nantes	Christine Lebrun Frénay	Nice	Moreau Thibaut	Dijon
Ruet Aurélie	Bordeaux	Sandra Vukusic	Lyon	Vermersch Patrick	Lille
Collongues Nicolas	Strasbourg	Jerome De Seze	Strasbourg	Berger Eric	Besançon
Pittion Sophie	Nancy			Tourbah Ayman	Reims
Derache Nathalie	Caen			Mekies Claude	Toulouse
Casez Olivier	Grenoble			Heinzlef Olivier	Poissy
				Stankoff Bruno	Paris
				Laplaud David	Nantes
				Brassat David	Toulouse
				Cabre Philippe	Fort-de-France

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

				Camdessanché jean Philippe	Saint-Etienne
				Elias Ziyad	Toulon
				Audoin Bertrand	Marseille
				Coustans Marc	Quimper
				Merienne Marc	Saint Malo
				Defer Gilles	Caen
				Magy Laurent	Limoges
				Addulatif Alkhedr	Amiens
				Papeix Caroline	Paris
				Tourniaire Patricia	Avignon
				Rico Audrey	Marseille

### Experts relecteurs extérieurs:

Florence Ader (maladies infectieuses, Lyon) et le groupe « Prévention Vaccinations » de la Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française (SPILF)

Véronique Breuil (rhumatologie, Nice)

Marc Frenay (oncologie, pharmacologie, Nice)

Emmanuelle Leray (épidémiologie, Rennes)

Fanny Rocher (pharmacovigilance, Nice)

Valérie Pourcher (maladies infectieuses, médecine interne, Paris)

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

**Question 1: les vaccins sont-ils associés à un risque accru de survenue d'une sclérose en plaques ?**

### **Recommandations / Consensus**

- 1. Les vaccins de manière générale ne sont pas associés à un risque accru de survenue d'une sclérose en plaques ou d'un premier épisode démyélinisant du système nerveux central, y compris les vaccins contre l'hépatite B et le papillomavirus humain (grade B).**

### **Composition du groupe de lecture**

**Coordinateurs : Xavier AYRIGNAC (Montpellier), Emmanuelle LEPAGE (Rennes)**

**Lecteurs : Mikael COHEN (Nice), Anne-Marie GUENOC (Tours), Adil MAAROUF (Marseille), Guillaume MATHEY (Nancy)**

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

### Argumentaire Question 1 :

La question du rôle des vaccinations comme facteur de risque de survenue d'une SEP a été étudiée d'abord de manière générale, puis vaccin par vaccin.

Les études répondent en général à la question de l'association entre une ou plusieurs vaccinations et le risque de survenue d'un premier épisode démyélinisant du SNC plutôt que de la SEP. On rappelle que cette définition des cas peut couvrir des premiers épisodes de SEP, ne remplissant pas, au moment de l'étude, les critères diagnostiques pour une SEP, et d'autres situations cliniques pouvant ne pas s'intégrer par la suite dans une SEP (certaines névrites optiques inflammatoires idiopathiques, des encéphalomyélites aiguës disséminées).

### Tous vaccins

Deux études se sont intéressées à l'association entre les vaccins quels qu'ils soient et la survenue d'une SEP ou d'un événement démyélinisant aigu du SNC.

En 2000, dans une étude cas-témoins française, Touzé et al. ont comparé l'exposition vaccinale au cours des six derniers mois chez 121 patients suivis en milieu hospitalier ayant présenté un premier épisode démyélinisant du SNC entre 1993 et 1995, et 125 témoins appariés en âge et sexe. L'exposition vaccinale était recueillie au moyen d'un questionnaire adressé par voie postale et confirmée par une interview téléphonique. L'odds ratio ajusté pour le risque de survenue d'un premier épisode démyélinisant du SNC était de 1.4 [intervalle de confiance à 95% 0.5-4.3] pour tout vaccin réalisé au cours des 60 jours précédents et 2.1 [0.7-6.0] entre 61 et 180 jours.

En 2014, Langer-Gould et al. rapportaient les résultats d'une autre étude cas-témoins réalisée entre 2008 et 2011 à partir des données d'une compagnie d'assurance californienne. Tous les diagnostics ont été vérifiés par expertise des dossiers médicaux papiers par un neurologue. Les vaccinations étaient collectées à partir du dossier électronique seulement. 780 cas de pathologies démyélinisantes aiguës du SNC (427 SEP, 332 premiers épisodes inflammatoires du SNC et 21 encéphalomyélites aiguës disséminées) ont été appariés à 3885 contrôles similaires en âge, sexe et code postal. L'odds ratio (OR) était de 1.03 [0.86-1.22] pour l'exposition à une vaccination quelle qu'elle soit dans les 3 années précédant la maladie neurologique et plaidait contre une association entre vaccination et survenue d'une SEP. On retrouvait cependant un odds ratio significativement plus élevé à 2.3 [1.18-4.5] pour une vaccination dans les 14 derniers jours, uniquement chez les personnes de moins de 50 ans. Ces résultats combinés pourraient être en faveur d'un rôle des vaccinations dans la transition d'une forme infra-clinique préexistante de SEP à son expression clinique, sans toutefois augmenter le risque de la maladie dans la population générale.

Aucune de ces deux études n'apporte donc d'argument pour un risque accru de survenue d'une SEP après une vaccination quelle qu'elle soit.

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

Tous vaccins				
Etude	Pays	Design	Définition des cas/ exposition	Résultats principaux
Touzé et al, 2000	France	Cas-témoins 1993-1995  Niveau 3	121 cas de premier épisode de démyélinisation du SNC ; 125 témoins appariés en âge et sexe. Recueil des vaccinations par questionnaire adressé par voie postale et confirmé par une interview téléphonique	OR ajusté = 1.4 [0.5-4.3] pour une vaccination au cours des 60 jours précédents  OR ajusté = 2.1 [0.7-6.0] Pour une vaccination au cours des 61 à 180 jours précédents
Langer-Gould et al, 2014	Etats-Unis	Cas-témoins 2008-2011  Niveau 3	780 cas de démyélinisation aiguë du SNC (427 SEP, 332 CIS, 21 ADEM) ; 3885 témoins appariés en âge, sexe, code postal. Recueil des vaccinations par dossier informatique ; pas de vérification	OR ajusté = 1.03 [0.86-1.22] pour une vaccination au cours des 3 années précédentes  OR ajusté = 2.3 [1.18-4.57] pour une vaccination dans les 14 derniers jours chez les moins de 50 ans

SNC = système nerveux central ; SEP = sclérose en plaques ; CIS = syndrome cliniquement isolé ; ADEM = encéphalomyélite aiguë disséminée ; OR = odds ratio.

### **Hépatite B (VHB)**

A l'heure actuelle, on peut s'appuyer sur douze études épidémiologiques, publiées entre 1999 et 2014, pour argumenter une réponse sur le risque de survenue d'une SEP après vaccination contre l'HBV, deux études de cohortes et dix études cas-témoins, certaines nichées au sein de cohortes préexistantes. Quatre études ont été conduites en France (Touzé 2000 et 2002, Mikaeloff 2007 et 2009), quatre aux USA (Zipp 1999, Ascherio 2001, De Stefano 2003, Langer-Gould 2014), deux au Canada (Sadovnick 2000, Ramagopalan 2009), une en Iran (Eftekharian 2014) et une au Royaume Uni (Hernan 2004). Trois études (deux en France et une au Canada) s'intéressaient spécifiquement au risque des enfants et adolescents (Mikaeloff 2007 et 2009, Sadovnick 2000).

Les deux études les plus anciennes sont les études de cohorte. En 1999, Zipp et al. ont évalué le risque de survenue d'un épisode démyélinisant du SNC chez des individus vaccinés ou non contre le VHB, à partir des données d'une compagnie d'assurance américaine. Le risque relatif (RR) était de 0.9 [0.4-2.1] dans les 3 ans ; les analyses de sensibilité faites sur des périodes plus courtes, de 6 mois, 1 an et 2 ans, ne mettaient pas en évidence d'augmentation du risque non plus. Dans un design un peu différent,

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

Sadovnick et al en 2000 rapportaient le nombre de cas de SEP confirmées chez des adolescents de 11 à 17 ans, avant et après la mise en route de la campagne de vaccination systématique contre le VHB au Canada chez les enfants de 11-12 ans en classe de sixième à partir de 1992. La couverture vaccinale était de 92.3% lors de la campagne de vaccination ; il peut être reproché de ne pas avoir d'informations sur le pourcentage d'enfants vaccinés au cours de la période précédente. Au total, 9 cas de SEP ont été rapportés sur 288.657 sujets dans la période pré-vaccinale, contre 5 cas sur 289.651 après la mise en place de la campagne de vaccination.

La France a beaucoup contribué à l'étude de l'association entre vaccination contre le VHB et la survenue d'une SEP, dans une période où la polémique était importante. Touzé et al, en 2000 puis 2002, rapportaient deux études cas-témoins de design similaire, réalisées à la demande des autorités de santé française, l'une pilote, monocentrique, l'autre multicentrique, plus importante, pour augmenter la puissance de l'étude. L'étude pilote, déjà décrite plus haut pour les autres vaccins, réalisée entre juillet 1993 et décembre 1995, était une étude cas-témoins évaluant l'association vaccinale en général, et contre le VHB en particulier, chez 121 cas de premier épisode démyélinisant du SNC et 125 sujets contrôles appariés en âge et sexe, vus en hospitalisation ou en consultation à la même période. L'OR ajusté était de 1.7 [0.5-6.3] pour une exposition vaccinale dans les 60 jours précédents et de 1.5 [0.5-5.3] entre 61 et 180 jours. La critique principale ayant porté sur une puissance potentiellement insuffisante pour démontrer l'association, un design similaire a été reproduit en multicentrique, avec cette fois 236 cas et 355 contrôles, uniquement sur la vaccination contre le VHB. Les données vaccinales étaient recueillies *via* des interviews structurées, avec demande d'envoi du carnet de vaccination. Les diagnostics des cas comme des contrôles étaient validés par des neurologues hospitaliers. L'OR ajusté était de 1.8 [0.7-4.6] pour une exposition vaccinale au cours des deux mois précédents, 1.4 [0.4-4.5] avec vérification des carnets de vaccination. Si on limitait l'analyse aux cas de SEP certaines, les OR ajustés correspondants étaient de 2.0 [0.8-5.4] et 1.6 [0.4-5.6]. Les OR tendaient vers 1 pour les intervalles de temps supérieurs à deux mois. Mikaeloff et al. ont apporté leur contribution dans la population pédiatrique par deux études. La première, en 2007, était une étude cas-témoins réalisée entre janvier 1994 et décembre 2003, comparant 143 cas de SEP ayant débuté avant l'âge de 16 ans et 1122 contrôles appariés en âge, sexe et région d'origine recrutés en population générale. Les cas étaient validés par des neuro-pédiatres expérimentés. Le recueil des données d'exposition vaccinale se faisait par interview standardisée avec demande du carnet de vaccination. L'OR ajusté était de 1.03 [0.62-1.69] pour une exposition au vaccin contre le VHB dans les 3 années précédentes, 0.99 [0.44-2.21] dans les 6 mois précédents et 1.10 [0.71-1.69] pour une exposition vaccinale n'importe quand avant la date index. L'étude ne mettait pas non plus en évidence d'effet dose en fonction du nombre d'injections vaccinales réalisées. Le même design a été reproduit avec une définition de cas plus large, intégrant 349 cas de premier épisode démyélinisant du système nerveux central et 2941 contrôles, en mesure de fournir leur carnet de vaccination. L'OR ajusté était de 0.74 [0.54-1.02] pour une

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

exposition au vaccin contre le VHB dans les 3 dernières années et OR = 0,93; IC95% [0,65-1,31] pour les années suivantes, sans effet dose également. Une des multiples analyses en sous-groupe retrouvait un risque significativement augmenté chez les enfants « vaccinés par Engerix B® et ayant respecté le calendrier vaccinal », dans les trois ans précédant la survenue d'un épisode inflammatoire démyélinisant (OR = 1,74 ; IC95 % [1,03-2,95]) ou d'une SEP (OR = 2,77; IC95% [1,23-6,24]). Informée de ce résultat avant publication de l'étude, la commission nationale de pharmacovigilance avait jugé dans un rapport du 30 septembre 2008 que « le rapport bénéfice/risque de la vaccination contre le VHB, quel que soit le vaccin contre l'hépatite B, ne saurait être remis en cause sur la base de ce seul résultat d'analyse de sous-groupe dans la population pédiatrique ».

Cinq autres études cas-témoins n'ont pas apporté de nouveaux arguments en faveur d'une association entre la vaccination contre le VHB et la survenue d'une SEP ou d'un premier épisode démyélinisant. Dans l'étude nichée réalisée au sein des cohortes Nurse Health Study 1 et 2 aux Etats-Unis, Ascherio et al. (2001) ont comparé l'exposition vaccinale contre le VHB chez 192 femmes ayant une SEP et 645 témoins, dont 534 étaient en bonne santé et 111 avaient un cancer du sein. Le recueil des informations vaccinales était réalisé par le biais d'un questionnaire sur les vaccinations, avec demande des certificats de vaccination. Le RR était de 0.9 [0.5-1.6] pour une vaccination à n'importe quel moment avant la date index, 0.7 [0.3-1.8] dans les 2 ans, sans effet dose retrouvé. L'étude américaine de DeStefano en 2003 comprenait 440 cas de SEP et névrites optiques de 18 à 49 ans et 950 contrôles appariés en âge, sexe et compagnie d'assurance ; les vaccins étaient recueillis par recherche dans le dossier informatique, le dossier médical papier et par interview, mais sans certificat, avec donc un risque de biais de mémorisation chez les cas par rapport aux témoins. L'OR ajusté pour une vaccination antérieure par le vaccin contre le VHB, à n'importe quel moment, était de 0.9 [0.6-1.5] ; les analyses de sensibilité pour les périodes de moins d'un an, 1 à 5 ans et plus de 5 ans, ne retrouvaient pas d'association non plus. L'étude canadienne de Ramagopalan et al. en 2009 concernait 14.362 cas de SEP et 7.671 contrôles parmi les conjoints. Les informations vaccinales étaient recueillies par interview, sans contrôle du certificat de vaccination. Plusieurs vaccins ont été étudiés, dont le vaccin contre le VHB. De manière intéressante, l'OR était de 0.9 [0.84-1.01] pour une exposition au vaccin contre le VHB n'importe quand avant la date index, alors qu'il touchait les limites d'une augmentation significative du risque pour d'autres vaccins (rubéole, rougeole, oreillons). L'étude la plus récente, celle de Langer-Gould et al. en 2014, déjà décrite plus haut pour tous les vaccins, retrouvait un OR de 1.12 [0.72-1.73] pour l'exposition au vaccin contre le VHB au cours des 3 dernières années. Enfin, Eftekarian et al. ont comparé 250 cas de SEP et 250 contrôles appariés en âge et sexe, et ont retrouvé un OR de 1.29 [0.89-1.78].

La seule étude contradictoire, car retrouvant une association significative, avec un risque augmenté, entre vaccination contre le VHB net SEP, est celle d'Hernan et al. en 2004. Il s'agissait d'une étude cas-témoins réalisée sur la base de données GRPD (General Practice Research Database) des médecins généralistes du Royaume-Uni, entre janvier 1993 et Décembre 2000, comparant 163 cas de SEP ayant au moins 3 années de suivi

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

précédant la date de début de la maladie par le médecin généraliste à 1604 témoins appariés en âge, sexe, cabinet médical, date de 1<sup>ère</sup> visite. Les vaccinations étaient retrouvées *via* les dossiers informatiques, sans interview des patients ni référence à un carnet de vaccination. En particulier, les vaccinations, chez les cas comme chez les témoins, faites dans un autre contexte (médecine du travail, médecine scolaire...) que celui de la consultation de médecine générale, n'étaient pas retrouvées par cette approche. L'OR pour un vaccin contre le VHB dans les 3 années précédant les premiers symptômes de la maladie était de 3.1 [1.5;6.3]. Cette association n'était plus significative lorsque les auteurs s'intéressaient à un intervalle de temps plus court, de 12 mois, entre la vaccination et la première manifestation neurologique, avec un OR de 1.8 [0.5;6.3]. Cette étude a fait l'objet d'importantes critiques méthodologiques (Confavreux 2005 a et b), portant en particulier sur l'absence de travail de vérification et de validation des informations enregistrées sur les vaccinations/l'absence de vaccination ainsi que sur les diagnostics de SEP chez les cas et d'absence de SEP chez les témoins. L'information sur les dates de début de la SEP n'était pas considérée comme fiable, car non validée par un neurologue. Cette discussion méthodologique était d'autant plus importante que le résultat final pour la vaccination contre le VHB reposait sur 11 cas de SEP vaccinés seulement. Pour toutes ces raisons, dans le contexte par ailleurs d'un grand nombre d'études de méthodologie paraissant plus solide aux résultats négatifs, on peut conclure actuellement à l'absence d'arguments en faveur d'une association entre vaccination contre le VHB et survenue d'une SEP, quel que soit l'intervalle de temps étudié. Ce résultat était renforcé par une toute récente méta-analyse publiée en 2018, où Mouchet et al. ont analysé les données de 13 études comportant un groupe contrôle et confirmaient l'absence d'association entre le vaccin contre le VHB et la survenue d'une SEP (OR = 1.19 [0.93-1.52]) ou d'un premier épisode démyélinisant du SNC (OR = 1.25 [0.97-1.62]).

**Au total, pour toutes ces raisons, dans le contexte d'un grand nombre d'études de méthodologie solide aux résultats négatifs, on peut conclure actuellement à l'absence d'arguments en faveur d'une association entre vaccination contre le VHB et survenue d'une SEP, quel que soit l'intervalle de temps étudié.**

### Vaccin contre l'Hépatite B

Etude	Pays	Design	Définition des cas/ exposition	Résultats principaux
-------	------	--------	-----------------------------------	----------------------



# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

<b>Zipp et al, 1999</b>	Etats-Unis	Cohorte rétrospective 1988-1995  Niveau 3	27.229 personnes vaccinées contre l'HBV ; 107.465 non vaccinées. Détection des vaccinations automatique sur base de données des dispensations médicamenteuses. Cas de maladies démyélinisantes du SNC	<b>RR = 0.9 [0.4-2.1]</b> dans les 3 années suivant la vaccination.
<b>Sadovnick et al, 2000</b>	Canada	Cohorte rétrospective 1986-1998  Niveau 3	Campagne de vaccinations des 11-12 ans en sixième à partir de 1992 ; couverture vaccinale 92.3%. Diagnostic de SEP entre 11 et 17 ans	<b>9 cas de SEP/288.657 dans la période pré-vaccination ;</b> <b>5 cas de SEP/289.651 dans la période post-vaccination.</b>
<b>Touzé et al, 2000</b>	France	Cas-témoins 1993-1995  Niveau 3	121 cas de premier épisode de démyélinisation du SNC ; 125 témoins appariés en âge et sexe. Recueil des vaccinations par questionnaire adressé par voie postale et confirmé par une interview téléphonique	<b>OR ajusté = 1.7 [0.5-6.3]</b> pour une vaccination au cours des 60 jours précédents  <b>OR ajusté = 1.5 [0.5-5.3]</b> pour une vaccination au cours des 61 à 180 jours précédents
<b>Ascherio et al, 2001</b>	Etats-Unis	Cas-témoins nichée dans 2 cohortes Nurse Health Study créées en 1976 et 1989  Niveau 3	192 cas de SEP ; 645 témoins (534 en bonne santé, 111 cancers du sein) appariés en âge. Recueil des vaccinations par questionnaire, vérification des certificats de vaccination.	<b>RR = 0.9 [0.5-1.6]</b> pour une vaccination à n'importe quel moment avant la date index.  <b>RR = 0.7 [0.3-1.8]</b> pour une vaccination au cours des deux dernières années.  Pas d'effet dose du nombre d'injections reçues.

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

<b>Touzé et al, 2002</b>	France	Cas-témoins 1994-1995  Niveau 3	236 cas de premier épisode démyélinisant du SNC (dont 193 SEP) ; 355 contrôles appariés en âge, sexe, centre, date d'hospitalisation. Recueil des vaccinations par interview téléphonique plus ou moins certificat de vaccination	<b>OR ajusté = 1.8 [0.7-4.6]</b> pour une vaccination dans les 2 mois précédents ; 1.4 [0.4-4.5] avec confirmation de la vaccination par certificat.  <b>OR ajusté = 2.0 [0.8-5.4]</b> Pour les cas de SEP pour une vaccination dans les 2 mois précédents ; 1.6 [0.4-5.6] avec confirmation de la vaccination par certificat.
<b>De Stefano et al, 2003</b>	Etats-Unis	Cas-témoins 1995-1999  Niveau 3	440 cas de SEP ou névrite optique ; 950 contrôles appariés en âge, sexe, assurance. Recueil des vaccinations par dossier informatique et interview	<b>OR ajusté = 0.9 [0.6-1.5]</b> pour une vaccination à n'importe quel moment avant la date index  <b>OR ajusté = 0.8 [0.5-1.4]</b> quand on se limite à la SEP.  Pas d'effet des délais différents explorés (<1an, 1-5ans, >5 ans)
<b>Hernan et al, 2004</b>	Royaume-Unis	Cas-témoins 1993-2000  Niveau 3	163 cas de SEP ; 1604 contrôles appariés en âge, sexe, médecin, date de 1ere visite. Recueil des vaccinations par le dossier informatique.	<b>OR ajusté = 3.1 [1.5-6.3]</b> pour une vaccination au cours de 3 années précédentes.
<b>Mikaeloff et al, 2007</b>	France	Cas-témoins 1994-2003  Niveau 3	143 cas de SEP avant 16 ans ; 1122 contrôles appariés en âge, sexe, lieu de domicile.  Recueil des vaccinations interview et par le carnet de vaccinations.	<b>OR ajusté = 1.03 [0.62-1.69]</b> pour une vaccination au cours des 3 années précédentes.  Pas d'effet dose du nombre d'injections reçues.

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

<b>Mikaeloff et al, 2009</b>	France	Cas-témoins 1994-2003  Niveau 3	349 cas de premier épisode de démyélinisation du SC avant 16 ans ; 2941 contrôles appariés en âge, sexe, lieu de domicile.  Recueil des vaccinations interview et par le carnet de vaccinations.	<b>OR ajusté = 0.74 [0.54-1.02]</b> pour une vaccination au cours des 3 années précédentes.  Pas d'effet dose du nombre d'injections reçues.
<b>Ramagopalan et al, 2009</b>	Canada	Cas-témoins  Niveau 3	14.362 cas de SEP ; 7.671 conjoints contrôles Recueil des vaccinations par interview, pas de certificat de vaccination	<b>OR ajusté = 0.92 [0.84-1.01]</b> pour une vaccination à n'importe quel moment avant la date index
<b>Langer-Gould et al, 2014</b>	Etats-Unis	Cas-témoins 2008-2011  Niveau 3	780 cas de démyélinisation aiguë du SNC (427 SEP, 332 CIS, 21 ADEM) ; 3885 témoins appariés en âge, sexe, code postal. Recueil des vaccinations par dossier informatique ; pas de vérification	<b>OR ajusté = 1.12 [0.72-1.73]</b> pour une vaccination au cours des 3 années précédentes
<b>Eftekharian et al, 2014</b>	Iran	Cas-témoins 2014  Niveau 3	250 cas de SEP ; 250 témoins appariés en âge et sexe	<b>OR ajusté = 1.29 [0.89-1.78]</b> pour une vaccination à n'importe quel moment avant la date index

SNC = système nerveux central ; SEP = sclérose en plaques ; CIS = syndrome cliniquement isolé ; ADEM = encéphalomyélite aiguë disséminée ; OR = odds ratio ; RR = risque relatif.

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

### **Human Papilloma Virus (HPV)**

La campagne de vaccination contre l'HPV a fait renaître la polémique sur le rôle des vaccins dans le déclenchement de la SEP (Sutton 2009). La vaccination des jeunes filles et/ou jeunes femmes contre le HPV, et des jeunes hommes ayant des relations homosexuelles avant 26 ans, est recommandée pour prévenir la survenue de cancers associés à l'HPV, plus particulièrement le cancer du col de l'utérus.

Nous disposons de sept études, trois études de cohorte (Chao 2012, Madrid-Scheller 2015 et Willame 2016), 3 études cas-témoins (Langer-Gould 2014, Grimaldi-Bensouda 2014 et 2017) et 1 analyse poolée d'essais cliniques (Angelo 2014), étudiant l'association entre une vaccination contre l'HPV et la survenue d'une SEP ou d'un premier épisode démyélinisant du SNC.

Dans une cohorte rétrospective californienne, réalisée à partir des données informatiques de 2 compagnies d'assurance, Chao et coll (2012) ont évalué le risque de survenue de maladies auto-immunes nouvelles dans les 6 mois chez 189.629 femmes ayant reçu au moins une dose de vaccin HPV quadrivalent entre août 2006 et mars 2008, en comparaison aux femmes non vaccinées. N'ont été retenus pour l'étude que les pathologies dont le diagnostic et la date de survenue ont pu être vérifiés dans les dossiers médicaux et pour les personnes assurées depuis au moins un an. Parmi les 1014 cas de maladies auto-immunes retrouvées informatiquement dans les 6 mois suivant la vaccination, seuls 719 ont pu être vérifiés par étude des dossiers et 31 à 40%, selon les pathologies, étaient des cas incidents. Ainsi, les auteurs retrouvaient 14 SEP, 4 encéphalomyélites aiguës disséminées, 2 neuromyérites optiques et 17 névrites optiques, ainsi que 10 autres cas non précisés. Seules 50% des SEP ont pu être confirmées. Le ratio d'incidence pour la SEP n'était pas significativement augmenté, à 1.37 [0.74-3.20]. L'étude de cohorte de Madrid-Scheller et al en 2015 bénéficie de l'existence de registres exhaustifs dans les pays scandinaves, ici la Danemark et la Suède, à la fois pour les pathologies, les vaccinations et les prescriptions. Parmi 3.983.824 femmes suivies entre 2006 et 2013, 789.082 ont reçu au moins une injection vaccinale contre l'HPV. Un total de 4322 cas de SEP et 3300 cas d'autres maladies démyélinisantes ont été diagnostiqués, 73 et 90 respectivement au cours de 2 années suivant la date index. Ainsi, le taux d'incidence ajusté était de 0.9 [0.70-1.15] pour la SEP et 1.0 [0.80-1.24] pour les autres maladies démyélinisantes. Enfin, Willame et coll (2016) ont comparé le risque de survenue de maladies auto-immunes nouvelles dans 4 cohortes de 65.000 personnes, constituées à partir d'une base de données de recherche du Royaume-Uni : une cohorte de femmes ayant reçu au moins une dose de vaccin HPV 16/18 entre septembre 2008 et août 2010, une cohorte de contrôles non exposés féminins historiques entre 2005 et 2007, et deux cohortes masculines non exposées, l'une simultanée, l'autre historique. Aucun cas de maladies auto-immunes neuroinflammatoires ou ophtalmologiques nouvelles n'ayant été rapporté dans le groupe vacciné, l'incidence n'a pas pu être calculée.

Dans leur étude générale sur la vaccination et la survenue de démyélinisations aiguës du SNC, Langer Gould et al en 2014 ont analysé l'association à la vaccination contre l'HPV,

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

retrouvant un OR ajusté de 1.05 [0.62-1.78] pour une exposition dans les 3 années précédentes.

Enfin, l'étude française de Grimaldi-Bensouda et al en 2014 avait pour objectif d'évaluer, dans une étude cas-témoins, l'association entre la vaccination contre l'HPV et la survenue de maladies auto-immunes variées, dont la SEP et les affections démyélinisantes du SNC, chez des femmes de 14 à 26 ans entre 2007 et 2011. 211 cas, incluant 89 SEP, comparées à 875 témoins appariés en âge, région et date de consultation. Le recueil des informations vaccinales se faisait par interviews téléphoniques, avec validation des vaccinations par le relevé de prescription, la confirmation par le médecin généraliste ou le carnet de vaccination. L'OR était de 0.3 [0.1-0.9] pour la SEP et les affections démyélinisantes du SNC pour une exposition vaccinale dans les 2 dernières années. La même équipe a poursuivi son travail et publié de nouveaux résultats en 2017, pour des femmes de 11 à 25 ans vues entre 2008 et 2014. 113 cas de SEP étaient retrouvés parmi les 478 cas de maladies auto-immunes de diagnostic certain. L'OR ajusté pour la SEP était de 0.31 [0.13-0.73] pour une exposition au cours des 2 dernières années.

Dans une analyse poolée de 42 essais cliniques conduits par GlaxoSmithKline (Angelo 2014), évaluant l'association entre le vaccin HPV bivalent et la survenue de maladies auto-immunes, dont la SEP, et comparant 21358 femmes ayant reçu au moins une dose de vaccine HPV bivalent et 20504 contrôles ayant reçu du placebo ou au moins une dose d'un autre vaccin (i.e. hépatites A et B, DTPolio, coqueluche, mais aussi HPV quadrivalent), les auteurs ne rapportent pas d'association significative 1 an après la vaccination, un seul cas de SEP a été signalé.

Meggiolaro et al (2018) ont repris dans la revue systématique la plus récente l'ensemble de ces études, concluant à l'absence d'association significative démontrée à ce jour entre vaccination contre l'HPV et survenue d'une SEP.

Au total, ces études ne montrent pas d'association entre la vaccination contre l'HPV et la survenue d'une SEP ou d'un premier épisode de démyélinisation du SNC, avec mêmes des résultats significatifs plutôt protecteurs dans les deux études françaises.

**Au total, ces études ne montrent pas d'association entre la vaccination contre l'HPV et la survenue d'une SEP ou d'un premier épisode de démyélinisation du SNC, avec mêmes des résultats significatifs plutôt protecteurs dans les deux études françaises.**

### Human Papilloma Virus

Etude	Pays	Design	Définition des cas/ exposition	Résultats principaux
-------	------	--------	-----------------------------------	----------------------

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

<b>Chao et al, 2012</b>	Etats-Unis	Cohorte rétrospective 2006-2008  Niveau 3	189.629 femmes ayant reçu au moins 1 dose d'HPV quadrivalent ; cohorte de comparaison non vaccinée. Recueil des informations sur vaccins et pathologies via dossier informatique, vérification des diagnostics et dates dans les dossiers médicaux sources.	<b>Ratio d'incidence = 1.37 [0.74-3.20]</b>
<b>Langer-Gould et al, 2014</b>	Etats-Unis	Cas-témoins 2008-2011  Niveau 3	780 cas de démyélinisation aiguë du SNC (427 SEP, 332 CIS, 21 ADEM) ; 3885 témoins appariés en âge, sexe, code postal. Recueil des vaccinations par dossier informatique ; pas de vérification	<b>OR ajusté = 1.05 [0.62-1.78]</b> pour une vaccination au cours des 3 années précédentes
<b>Grimaldi-Bensouda et al, 2014</b>	France	Cas-témoins 2007-2011  Niveau 3	211 cas certains de maladies auto-immunes chez des femmes de 14 à 26 ans, dont 89 SEP ; 875 témoins appariés en âge, région, date de consultation. Recueil des vaccinations par interviews téléphoniques, confirmation par prescription, contact du médecin traitant, certificat de vaccination.	<b>OR ajusté = 0.3 [0.1-0.9]</b> pour une vaccination au cours des 2 années précédentes

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

<b>Angelo et al, 2014</b>	International	Cohorte Niveau 2?	Analyse poolée des événements indésirables rapportés dans 42 essais cliniques réalisés sur HPV par Glaxo-Smith-Kline 21358 femmes ayant reçu au moins une dose de vaccin HPV bivalent et 20504 contrôles ayant reçu du placebo ou au moins une dose d'un autre vaccin.	<b>Un seul cas de SEP rapporté.</b>
<b>Madrid-Scheller et al, 2015</b>	Danemark, Suède	Cohorte 2006-2013 Niveau 2?	Registres nationaux, codages DSM. 3.983.824 femmes, dont 789.082 ont reçu au moins une dose de vaccin quadrivalent HPV. 4322 SEP, 3300 autres maladies démyélinisantes 73 et 90 respectivement dans l'intervalle d'intérêt de 2 ans. Recueil des informations vaccinales via les registres nationaux de vaccinations et prescriptions.	<b>Taux d'incidence ajusté = 0.9 [0.70-1.15] pour la SEP, 1.0 [0.80-1.24] pour les autres maladies démyélinisantes</b>

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

<b>Willame et al, 2016</b>	Royaume-Uni	Cohorte rétrospective 2008-2010  Niveau 3	4 cohortes de 65.000 personnes, constituées à partir d'une base de données informatique : <ul style="list-style-type: none"><li>- Femmes vaccinées (au moins une dose d'HPV 16/18 entre septembre 2008 et août 2010)</li><li>- Femmes non vaccinées, contrôles historiques 2005-2007</li><li>- Hommes non vaccinés 2008-2010</li><li>- Hommes non vaccinés, contrôles historiques 2005-2007</li></ul> Cas confirmés à partir des dossiers médicaux sources, à 1 an.	<b>Aucun cas confirmé de maladie auto-immune neuro-inflammatoire ou ophtalmologique dans le groupe vacciné. Pas de calcul possible d'incidence.</b>
<b>Grimaldi-Bensouda et al, 2017</b>	France	Cas-témoins 2008-2014  Niveau 3	478 cas certains de maladies auto-immunes chez des femmes de 11 à 26 ans, dont 113 SEP ; 1869 témoins appariés en âge, région, date de consultation. Recueil des vaccinations par interviews téléphoniques, confirmation par prescription, contact du médecin traitant, certificat de vaccination.	<b>OR ajusté = 0.31 [0.13-0.73]</b> pour une vaccination au cours des 2 années précédentes

SNC = système nerveux central ; SEP = sclérose en plaques ; CIS = syndrome cliniquement isolé ; ADEM = encéphalomyélite aigue disséminée ; OR = odds ratio.

### **Influenza**

Quatre études cas-témoins sont disponibles pour évaluer l'association entre la vaccination contre la grippe saisonnière et la survenue d'une SEP ou d'un premier épisode démyélinisant du SNC (De Stefano 2003, Zorzon 2003, Hernan 2004, Ramagopalan 2009). Trois d'entre elles sont décrites plus haut, car leur objectif principal



# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

étudiait le risque associé à tous les vaccins ou au vaccin contre le VHB. Les données concernant la vaccination contre la grippe saisonnière étaient des analyses secondaires. Aucune de ces études ne retrouve d'association significative, avec des OR respectivement de 0.7 [0.5-1.1] pour une vaccination à n'importe quel moment avant la date index pour De Stefano et al, 1.0 [0.5-2.0] pour une vaccination au cours de 3 années précédentes pour Hernan et al et 1.02 [0.96-1.09] pour une vaccination à n'importe quel moment avant la date index pour Ramagopalan et al.

Par ailleurs, l'étude monocentrique italienne de Zorzon et al. en 2003 rapportait des données sur les risques de SEP associés à différents vaccins. Cette étude cas-témoins avait pour objectif d'étudier les facteurs environnementaux pouvant influencer sur le déclenchement de la SEP. Pour cela, les auteurs ont comparé 140 SEP à 131 témoins appariés en âge et sexe, recrutés parmi des donneurs de sang. Le recueil des informations sur les vaccinations était réalisé à l'aide d'un questionnaire structuré sur les facteurs environnementaux, en demandant des confirmations pour les vaccinations, mais l'article ne contient aucune donnée sur l'obtention ou non de ces certificats. Par ailleurs, on peut s'interroger sur l'existence dans cette étude d'un biais de mémorisation majeur pour les vaccins, car au total, 288 vaccins, réalisés n'importe quand avant le début de la maladie, ont été rapportés par les patients SEP, contre seulement 161 par les témoins, dont 130 contre la poliomyélite. Cette différence pose question sur la fiabilité des résultats, avec un risque important de surestimation d'une association étudiée. Ce n'est pas le cas au final avec la grippe saisonnière, puisque l'OR brut est de 1.6 [0.7-3.3].

Au total, aucune des études disponibles ne suggère d'association entre la vaccination contre la grippe saisonnière et la survenue d'une SEP ou d'un premier épisode démyélinisant du SNC.

**Au total, aucune des études disponibles ne suggère d'association entre la vaccination contre la grippe saisonnière et la survenue d'une SEP ou d'un premier épisode démyélinisant du SNC.**

Deux études supplémentaires ont spécifiquement porté sur la vaccination contre la souche H1N1 lors de la pandémie mondiale de 2009-2010 (Lee 2011, Bardage 2011). Lee et al en 2011 rapportaient les résultats de l'étude de cohorte réalisée au sein de la Vaccine Safety Database aux Etats-Unis. Cette base de données résulte d'une collaboration entre 8 compagnies d'assurances couvrant 9.2 millions de personnes. Son objectif est la surveillance des événements en lien avec la réalisation des vaccinations. Des informations très détaillées sont enregistrées sur les vaccins, et les personnes participantes sont informées d'une liste d'événements d'intérêt à rapporter. Aucun signal concernant la survenue d'épisodes démyélinisants du SNC n'a été rapporté au cours des mois suivants la campagne hivernale 2009 de vaccination, parmi 1.345.663 personnes vaccinées avec le vaccin monovalent inactivé et 267.715 avec le vaccin monovalent

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

vivant atténué. Bardage et al, toujours en 2011, rapportaient les données d'une cohorte rétrospective suédoise, reposant sur l'appariement des données de registres sur les pathologies et sur les prescriptions médicamenteuses et vaccinales. Au cours des mois suivant la campagne de vaccination 2009, à partir du 1<sup>er</sup> octobre, dans le comté de Stockholm, 1.024.019 personnes ont été vaccinées contre le virus H1N1 et 921.000 n'ont pas été vaccinées. La SEP figurait parmi les maladies auto-immunes d'intérêt étudiées, les cas étant repérés dans le registre via les codes de la classification internationale des maladies. Le suivi était de 6 à 8 mois après la vaccination. L'Hazard ratio (HR) pour la survenue d'une SEP était de 0.99 [0.73-1.35] et 0.93 [0.68-1.26] selon les variables d'ajustement des différents modèles multivariés. Le risque semblait plus élevé pour les personnes vaccinées au cours des 45 premiers jours de la campagne, qui ciblait d'abord les personnes considérées comme à haut risque de complications de la grippe (enfants à déficiences multiples, femmes enceintes, pathologies cardiaques et pulmonaires chroniques, diabète, insuffisance hépatique et rénale chronique, immunosuppression, obésité extrême, patients souffrant de maladies neuromusculaires avec atteinte des capacités respiratoires) et les professionnels de santé, par rapport à celles vaccinées après 45 jours, représentatives de la population générale. Les HR ajustés n'étaient cependant pas significatifs pour aucune de ces périodes.

**Au total, il n'y a pas non plus d'argument pour un risque accru de survenue d'une SEP après une vaccination contre la souche H1N1 du virus de la grippe.**

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

Grippe saisonnière				
Etude	Pays	Design	Définition des cas/ exposition	Résultats principaux
De Stefano et al, 2003	Etats-Unis	Cas-témoins 1995-1999  Niveau 3	440 cas de SEP ou névrite optique ; 950 contrôles appariés en âge, sexe, assurance. Recueil des vaccinations par dossier informatique et interview	<b>OR ajusté = 0.7 [0.5-1.1]</b> pour une vaccination à n'importe quel moment avant la date index
Zorzon et al, 2003	Italie	Cas-témoins 2001  Niveau 3	140 cas de SEP ; 131 contrôles donneurs de sang, appariés en âge et sexe. Questionnaire structuré sur divers facteurs environnementaux, dont les vaccinations. Pas de confirmation des vaccinations et de l'absence de vaccination.	<b>OR brut = 1.6 [0.7-3.3]</b> pour une vaccination à n'importe quel moment avant la date index
Hernan et al, 2004	Royaume-Unis	Cas-témoins 1993-2000  Niveau 3	163 cas de SEP ; 1604 contrôles appariés en âge, sexe, médecin, date de 1ere visite. Recueil des vaccinations par le dossier informatique.	<b>OR ajusté = 1.0 [0.5-2.0]</b> pour une vaccination au cours de 3 années précédentes.
Ramagopalan et al, 2009	Canada	Cas-témoins  Niveau 3	14.362 cas de SEP ; 7.671 conjoints contrôles Recueil des vaccinations par interview, pas de certificat de vaccination	<b>OR ajusté = 1.02 [0.96-1.09]</b> pour une vaccination à n'importe quel moment avant la date index
Grippe H1N1				

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

<b>Bardage et al, 2011</b>	Suède	Cohorte rétrospective 2009-2010  Niveau 3	1.024.019 personnes vaccinées contre H1N1 à partir du 1 <sup>er</sup> octobre 2009, en période pandémique ; 921.000 non vaccinés dans le comté de Stockholm. Recueil des diagnostics et des vaccinations via les registres de pathologies et de prescriptions.	<b>HR ajusté = 0.99 [0.73-1.35] et 0.93 [0.68-1.20] selon les variables d'ajustement incluses dans les modèles</b>  Pour les vaccinations réalisées dans les 45 premiers jours (populations à risque) : HR ajusté 1.17 [0.82-1.66] et 1.04 [0.72-1.48]  Pour les vaccinations réalisées après les 45 premiers jours (population générale) : HR ajusté 0.81 [0.54-1.21] et 0.80 [0.54-1.20]
<b>Lee et al, 2011</b>	Etats-Unis	Cohorte prospective 2009-2010  Niveau 2	1.345.663 personnes vaccinées avec H1N1 monovalent inactivé, 267.715 avec H1N1 monovalent vivant atténué. Suivi dans la base de données de sécurité des vaccinations, collaboration entre 8 compagnies d'assurances.	<b>Pas de signal pour les maladies démyélinisantes du système nerveux central</b>

SNC = système nerveux central ; SEP = sclérose en plaques ; CIS = syndrome cliniquement isolé ; ADEM = encéphalomyélite aiguë disséminée. ; OR = odds ratio ; HR = hazard ratio.

### **Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR)**

Plusieurs études ont évalué, en parallèle d'autres facteurs de risque et/ou d'autres vaccins, les vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, de manière isolée ou en combinaison des trois vaccins.

Dans l'étude américaine de De Stefano et al. décrite précédemment, l'OR ajusté pour la vaccination ROR combinée était de 1.0 [0.5-1.7] pour une vaccination réalisée n'importe quand avant le début de la maladie ; celui du vaccin contre la rubéole réalisé seul était de 0.7 [0.4-1.2].

L'étude de Ramagopalan et al., également décrite plus haut, évaluait aussi le risque de survenue d'une SEP associé à une vaccination précoce contre les 3 virus, à n'importe quel moment avant le début de la maladie. Les OR ajustés étaient respectivement de 1.08 [1.00-1.16] pour la rougeole seule, 1.09 [1.01-1.17] pour les oreillons seuls et 1.09 [1.00-1.17] pour la rubéole seule. Dans les 3 cas, cette faible augmentation du risque était juste à la limite de la significativité.

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

Pekmezovic et al. n'ont pas retrouvé non plus d'augmentation du risque après vaccination dans une étude cas-témoins réalisée en 2004 dans la région de Belgrade, de même que Bansil et al. (1997) en Inde, dans des études de méthodologie fragile, à partir d'auto-questionnaires sans validation des vaccinations.

Enfin, Ahlgren et al. (2009) ont évalué l'incidence de la SEP dans le registre suédois pour la région de Göteborg chez 534 SEP nées entre 1959 et 1990 et réparties en 5 cohortes en fonction du temps, une avant les différentes campagnes de vaccination contre les 3 virus, 4 constituées après chacune des campagnes de vaccination faites au fil du temps, pour la rubéole, puis les oreillons, puis la rougeole et enfin pour le ROR. Tous les diagnostics de SEP ont été vérifiés. Il n'y avait pas de données sur la vaccination individuelle de chaque patient. Les auteurs ne rapportaient pas de modification significative de l'incidence de la SEP pour les 4 cohortes exposées à l'un des programmes de vaccinations, par rapport à la cohorte de référence avant les campagnes de vaccination. Il faut cependant souligner que les effectifs des 5 cohortes n'étaient pas les mêmes, et que les dernières ne rassemblaient qu'un très faible nombre de patients, pouvant faire discuter la puissance de la démonstration.

Seule l'étude réalisée par Zorzon et al. (dont on rappelle les limites décrites dans le chapitre sur la vaccination contre la grippe) a présenté des résultats positifs, notamment pour la vaccination contre la rougeole, avec un risque très important de survenue d'une SEP après une vaccination précédente, à n'importe quel moment, avec un OR très inhabituellement élevé, de 50.4 [6.8-373.3] pour l'OR brut et 92.2 [12.1-700.2] pour l'OR ajusté. Les OR bruts étaient également très élevés pour tous les autres vaccins étudiés (51.4 [6.9-381.2] pour les oreillons ; 6.2 [2.3-15.3] pour la rubéole), mais les OR ajustés, non fournis dans la publication, n'étaient pas significatifs pour ces deux vaccins. Ces résultats inhabituels et discordants par rapport aux autres études disponibles, font discuter la validité de l'étude et les potentiels biais méthodologiques. En particulier, la lecture détaillée des pourcentages d'exposition vaccinale, beaucoup plus élevés chez les cas que chez les témoins, suggère un probable biais de mémorisation et de signalement des vaccinations par les cas (sur-notification) ou par les témoins (sous-notification), d'autant que les carnets de vaccinations n'ont pas été vérifiés, ni pour la présence ni pour l'absence de vaccins. Les résultats de cette étude sont donc à prendre avec beaucoup de précaution.

**En conclusion, une augmentation du risque de SEP après vaccination contre le ROR combiné ou contre chacun des 3 virus paraît peu probable.**

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

Rougeole-Oreillons-Rubéole				
Etude	Pays	Design	Définition des cas/ exposition	Résultats principaux
Bansil et al, 1997	Inde	Cas-témoins  Niveau 3	56 SEP ; 56 contrôles avec autre maladie neurologique ; 91 contrôles sains, appariés en âge Auto-questionnaire, pas de vérification des carnets de vaccination. Pourcentage de non réponse à la question des vaccinations important en comparaison aux autres facteurs étudiés.	SEP = 1/31 vacciné contre le ROR, contrôles combinés = 4/89 ; OR = 0.7, p = 1.0
De Stefano et al, 2003	Etats-Unis	Cas-témoins 1995-1999  Niveau 3	440 cas de SEP ou névrite optique ; 950 contrôles appariés en âge, sexe, assurance. Recueil des vaccinations par dossier informatique et interview	ROR combiné OR ajusté = 1.0 [0.5-1.7] pour une vaccination à n'importe quel moment avant la date index  Rubéole seul OR ajusté = 0.7 [0.4-1.2]

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

Zorzon et al, 2003	Italie	Cas-témoins 2001  Niveau 3	140 cas de SEP ; 131 contrôles donneurs de sang, appariés en âge et sexe. Questionnaire structuré sur divers facteurs environnementaux, dont les vaccinations. Pas de confirmation des vaccinations et de l'absence de vaccination.	<p>Rougeole seul OR brut = 50.4 [6.8-373.3] OR ajusté = 92.2 [12.1-700.2] pour une vaccination à n'importe quel moment avant la date index</p> <p>Oreillons seul OR brut = 51.4 [6.9-381.2] OR ajusté non fourni, non significatif</p> <p>Rubéole seul OR brut = 6.2 [2.3-15.3] OR ajusté non fourni, non significatif</p>
Pekmezovic et al, 2004	Yougoslavie	Cas-témoins  Niveau 3	110 SEP certaines ayant débuté dans les deux années avant l'étude ; 110 témoins appariés en âge, sexe, zone d'habitation. Le recueil des informations sur les infections et les vaccinations au cours de la vie s'est fait par auto-questionnaires. Pas de certificats de vaccination.	Pas d'augmentation du risque de SEP après vaccinations
Ramagopalan et al, 2009	Canada	Cas-témoins  Niveau 3	14.362 cas de SEP ; 7.671 conjoints contrôles Recueil des vaccinations par interview, pas de certificat de vaccination	<p>Rougeole seul OR ajusté = 1.08 [1.00-1.16] pour une vaccination à n'importe quel moment avant la date index</p> <p>Oreillons seul OR ajusté = 1.09 [1.01-1.17]</p> <p>Rubéole seul OR ajusté = 1.09 [1.00-1.17]</p>

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

Ahlgren et al, 2009	Suède	Cohorte Niveau 3	534 SEP nées entre 1959 et 1990 ; réparties en 5 cohortes, une non vaccinée, 4 pour chacune des campagnes de vaccination faites au fil du temps en Suède, pour la rubéole, les oreillons la rougeole et pour le ROR. Vérification des diagnostics de SEP, issus du registre SEP suédois. Pas de données sur la vaccination individuelle.	Pas de modification significative de l'incidence de la SEP pour les 4 cohortes exposées à l'un des programmes de vaccinations, par rapport à la cohorte de référence avant les campagnes de vaccination.
---------------------	-------	---------------------	---	--

SNC = système nerveux central ; SEP = sclérose en plaques ; CIS = syndrome cliniquement isolé ; ADEM = encéphalomyélite aiguë disséminée ; OR = odds ratio.



# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

### **Diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite (DTCoqPolio)**

Aucune étude n'a spécifiquement évalué l'association entre ces vaccinations, utilisées isolément ou en combinaison, et la survenue d'une SEP ou d'un premier épisode démyélinisant du SNC.

Cinq des études cas-témoins présentées plus haut (Bansil 1997, De Stefano 2003, Zorzon 2003, Hernan 2004, Pekmezovic 2004) fournissent des informations surtout pour le tétanos et la poliomyélite, avec des OR plutôt inférieurs à un, non significatifs. Il en va de même pour l'étude cas-témoins de Zilber et al (1996) en Israël, dans laquelle 45.7% des SEP avaient été vaccinées contre le tétanos, contre 61.8% des témoins,  $p = 0.03$ .

Il n'y a donc pas d'argument dans la littérature pour étayer l'hypothèse d'un sur-risque en lien avec l'une ou l'autre de ces vaccinations.

**Au total il n'y a donc pas d'argument dans la littérature pour étayer l'hypothèse d'un sur-risque en lien avec l'une ou l'autre des vaccinations contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche ou la poliomyélite.**

<b>Diphtérie-Tétanos-Coqueluche- Poliomyélite</b>				
<b>Etude</b>	<b>Pays</b>	<b>Design</b>	<b>Définition des cas/ exposition</b>	<b>Résultats principaux</b>
<b>Zilber et al, 1996</b>	Israël	Cas-témoins  Niveau 3	93 SEP nées en Israël, 94 contrôles sains appariés en âge et sexe. Recueil des vaccinations par auto-questionnaire sur les facteurs environnementaux, pas de vérification des carnets de vaccination.	<b>Tétanos seul SEP = 45.7% vaccinés, témoins 61.8%, <math>p=0.03</math></b>
<b>Bansil et al, 1997</b>	Inde	Cas-témoins  Niveau 3	56 SEP, 56 contrôles avec autre maladie neurologiques, 91 contrôles sains, appariés en âge. Recueil des vaccinations par auto-questionnaire sur les facteurs environnementaux, pas de vérification des carnets de vaccination.	<b>Polio injectable seul OR brut = 0.5, <math>p=0.08</math>  DTP OR brut = 0.6, <math>p=0.17</math></b>

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

<b>De Stefano et al, 2003</b>	Etats-Unis	Cas-témoins 1995-1999  Niveau 3	440 cas de SEP ou névrite optique ; 950 contrôles appariés en âge, sexe, assurance. Recueil des vaccinations par dossier informatique et interview	<b>Tétanos seul</b> <b>OR ajusté = 0.6 [0.4-0.8]</b> pour une vaccination à n'importe quel moment avant la date index
<b>Zorzon et al, 2003</b>	Italie	Cas-témoins 2001  Niveau 3	140 cas de SEP ; 131 contrôles donneurs de sang, appariés en âge et sexe. Questionnaire structuré sur divers facteurs environnementaux, dont les vaccinations. Pas de confirmation des vaccinations et de l'absence de vaccination.	<b>Poliomyélite seule</b> <b>OR brut = 0.8 [0.07-2.8]</b> <b>OR ajusté non fourni, non significatif</b>
<b>Hernan et al, 2004</b>	Royaume-Unis	Cas-témoins 1993-2000  Niveau 3	163 cas de SEP ; 1604 contrôles appariés en âge, sexe, médecin, date de 1ère visite. Recueil des vaccinations par le dossier informatique.	<b>Tétanos seul</b> <b>OR ajusté = 0.6 [0.4-1.0]</b> pour une vaccination au cours de 3 années précédentes.
<b>Pekmezovic et al, 2004</b>	Yougoslavie	Cas-témoins  Niveau 3	110 SEP certaines ayant débuté dans les deux années avant l'étude ; 110 témoins appariés en âge, sexe, zone d'habitation. Le recueil des informations sur les infections et les vaccinations au cours de la vie s'est fait par auto-questionnaires. Pas de certificats de vaccination.	<b>Pas d'augmentation du risque de SEP après vaccinations</b>

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

Hernan et al, 2006	Revue systématique	Publications entre 1966 et 2005	Tétanos seul OR = 0.67 [0.55-0.81] pour une vaccination à n'importe quel moment avant la date index
--------------------	--------------------	---------------------------------	---

SNC = système nerveux central ; SEP = sclérose en plaques ; OR = odds ratio.

### Autres vaccinations

La littérature ne comporte pas suffisamment de données pour conclure sur les risques potentiels en lien avec ces vaccinations ; les études sont soit inexistantes, soit de faible effectif. On n'y retrouve cependant pas de signal faisant craindre un tel risque. Cela concerne les vaccins contre le méningocoque, le pneumocoque, le virus varicelle/zona, la fièvre jaune, la typhoïde et le BCG.

Autres vaccins				
Etude	Pays	Design	Définition des cas/exposition	Résultats principaux
Zorzon et al, 2003	Italie	Cas-témoins 2001 Niveau 3	140 cas de SEP ; 131 contrôles donneurs de sang, appariés en âge et sexe. Questionnaire structuré sur divers facteurs environnementaux, dont les vaccinations. Pas de confirmation des vaccinations et de l'absence de vaccination.	Tuberculose OR brut = 1.0 [0.4-2.6] OR ajusté non fourni, non significatif
Pekmezovic et al, 2004	Yougoslavie	Cas-témoins Niveau 3	110 SEP certaines ayant débuté dans les deux années avant l'étude ; 110 témoins appariés en âge, sexe, zone d'habitation. Le recueil des informations sur les infections et les vaccinations au cours de la vie s'est fait par auto-questionnaires. Pas de certificats de vaccination.	Pas d'augmentation du risque de SEP après vaccinations

SNC = système nerveux central ; SEP = sclérose en plaques ; OR = odds ratio.

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

**Question 2 : les vaccins sont-ils associés à un risque accru de déclenchement des poussées ? D'aggravation du handicap ?**

### Recommandations/Consensus

**2a. Les vaccins de manière générale ne sont pas associés à un risque accru de survenue d'une poussée chez un patient ayant une SEP (grade B). Un risque accru de poussée après vaccination contre la fièvre jaune ne peut pas être exclu (grade C).**

**2b. Les vaccins contre la grippe et le BCG n'ont pas d'effet sur l'évolution du handicap à court terme (grade C). L'effet des autres vaccins sur le handicap n'a pas été étudié.**

### Composition du groupe de lecture

**Coordinateurs : Xavier AYRIGNAC (Montpellier), Emmanuelle LEPAGE (Rennes)**

**Lecteurs : Jonathan CIRON (Toulouse), Anne-Marie-GUENNOG (Tours), Adil MAAROUF (Marseille), Guillaume MATHEY (Nancy)**

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

### Argumentaire Question 2

La question du rôle des vaccinations comme facteur de risque de survenue d'une poussée chez un patient atteint de SEP a été étudiée d'abord de manière générale, puis vaccin par vaccin.

#### **Tous vaccins**

Une seule étude s'est intéressée de manière spécifique au risque de survenue d'une poussée après une vaccination quelle qu'elle soit chez des patients atteints de SEP. Il s'agit de l'étude européenne VACCIMUS (Confavreux 2001). Cette étude cas-cross over (le patient est son propre témoin, une période de deux mois suivie d'une poussée étant comparée à 4 périodes contrôles de même durée, non suivies d'une poussée, prises au cours de l'année précédente) a été réalisée dans 6 centres experts pour la SEP utilisant le même logiciel, EDMUS, comme dossier médical informatisé (Lyon, Rennes, Toulouse, Bordeaux pour la France, Barcelone pour l'Espagne, Bâle pour la Suisse). 643 patients ayant une SEP certaine ou probable selon les critères de Poser ont été inclus, car ils avaient présenté entre 1993 et 1997 une poussée (à l'exclusion de la 1<sup>ère</sup> poussée de la maladie) précédée d'une période de 12 mois sans poussée. Les informations sur les vaccinations étaient recueillies par une interview téléphonique standardisée, pour la période de 1992 à 1997, sans préciser la poussée d'intérêt, pour limiter les biais de mémorisation. Une copie du carnet de santé et/ou une confirmation par le médecin traitant ont pu être obtenues pour 78% des vaccinations. 960 vaccins ont été rapportés par les 64 patients au cours de la période d'intérêt. L'effectif de l'étude avait été calculé pour montrer un risque de 2.0 avec une puissance de 90%. Le résultat de l'étude VACCIMUS montrait un risque relatif (RR) d'exposition à une vaccination quelle qu'elle soit de 0.71 [0.40-1.26]. Les analyses de sensibilité pour des périodes différentes (1 et 3 mois) et en fonction de la confirmation ou non des vaccinations ne retrouvaient pas d'augmentation du risque de poussée après une vaccination. Des analyses spécifiques pour différents vaccins ont été réalisées, pour lesquelles la puissance de l'étude peut être insuffisante. Elles ne montrent pas de tendance pour un sur-risque ; la vaccination combinée contre le DTPolio serait même associée à un effet protecteur (RR = 0.22 [0.05-0.99]).

**Au total, on peut conclure à l'absence d'arguments en faveur d'une association entre vaccinations et poussée de SEP.**

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

Tous vaccins				
Etude	Pays	Design	Définition des cas/ exposition	Résultats principaux
Confavreux et al, 2001	France, Espagne, Suisse	Cas-cross over 1993-1997  Niveau 2?	643 SEP certaines ou probables ; poussée index entre 1993 et 1997, précédée d'une période libre de 12 mois. Exclusion de la poussée initiale de la maladie. Période à risque de 2 mois avant la poussée index. Quatre périodes contrôles de 2 mois non suivies d'une poussée au cours de l'année précédente. Interview téléphonique structurée sur les vaccins entre 1992 et 1997, sans préciser la poussée index. Confirmation des vaccinations et de l'absence de vaccination par carnet de vaccination en contact avec le médecin généraliste.	<b>Tous vaccins</b> RR = 0.71 [0.40-1.26]  Tétanos RR = 0.75 [0.23-2.46]  Tétanos combiné RR = 0.22 [0.05-0.99]  Hépatite B RR = 0.67 [0.20-2.17]  Grippe RR = 1.08 [0.37-3.10]  Vaccins monovalents RR = 0.92 [0.49-1.74]  Vaccins combinés RR = 0.26 [0.06-1.12]

RR : risque relatif ; SEP = sclérose en plaques

### Influenza

En plus de l'étude VACCIMUS, qui n'avait pas retrouvé d'augmentation du risque associé à une vaccination contre la grippe saisonnière dans les 2 mois, la littérature sur la vaccination contre la grippe saisonnière et la souche H1N1 est la plus riche, avec un essai clinique randomisé contre placebo et une série de cas avec un suivi IRM rapproché après la vaccination.

La contribution la plus importante, par son niveau de preuve, à l'évaluation de l'association entre vaccination contre la grippe saisonnière et survenue d'une poussée de SEP est apportée par Miller et al en 1997. Dans cet essai clinique randomisé contre placebo (contenant seulement le solvant du vaccin habituel), l'objectif était d'évaluer la sécurité d'utilisation du vaccin contre la grippe (pas de précision sur les valences) sur une période de 6 mois. Les poussées étaient validées par un neurologue en aveugle de l'injection réalisée. 104 patients ayant une SEP certaine ont été inclus par 5 centres experts américains. 3 patients sur les 49 vaccinés ont présenté une poussée contre 2 sur

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

les 54 ayant reçu le placebo. Le taux annualisé de poussées à 6 mois était respectivement de 0.45 et 0.22, non significativement différent, avec un délai moyen de survenue de 91.5 et 55.3 jours. Cette étude apportait aussi des informations sur l'évolution du handicap, avec respectivement 8 et 10 patients aggravés à 6 mois et une variation de l'EDSS de 0.02 et 0.09 chez les vaccinés par rapport au placebo.

Dans une lettre en réponse à cette publication, Salvetti et al. (1997) rapportaient le suivi IRM de 6 patients vaccinés contre la grippe, avec une IRM au cours de l'année précédente, puis à J-1 avant la vaccination, et J+15 et J+45. Cinq patients sur 6 n'avaient pas d'activité inflammatoire au cours du suivi après vaccination. Un seul patient s'est aggravé cliniquement et radiologiquement, mais les auteurs soulignaient que sa maladie avait été active au cours de l'année précédente et proposaient de ne pas vacciner dans les périodes actives de la maladie. La même année, Mokhtarian et al. (1997) évaluaient l'efficacité du vaccin trivalent contre la grippe saisonnière dans un essai contre placebo, incluant 19 SEP certaines de 28 à 60 ans. La survenue de poussées n'était pas un objectif de l'étude, mais 3 poussées ont été observées parmi les 11 sujets vaccinés (survenue après 19, 98 et 177 jours) contre 2 chez 8 sujets ayant reçu le placebo (à 22 et 48 jours). Le score EDSS a été évalué avant et après vaccination; il est resté stable chez les sujets vaccinés (EDSS moyen  $2.0 \pm 1.5$  à l'entrée,  $1.9 \pm 1.5$  à la sortie de l'étude) comme chez les sujets ayant reçu le placebo (EDSS moyen  $2.9 \pm 1.4$  à l'entrée,  $3.1 \pm 1.3$  à la sortie de l'étude).

Deux autres études de qualité variable apportent des arguments contre un risque en lien avec la vaccination, cette fois contre le virus H1N1, associé ou non à une vaccination contre la grippe saisonnière. Auriel et al. (2012) ont suivi une série de 101 patients atteints de SEP dont 49 ont été vaccinés au cours de la campagne vaccinale 2009-2010, 14 contre la grippe saisonnière seule (vaccin trivalent), 11 contre le virus H1N1 seul et 24 contre les 2. Aucune poussée n'a été rapportée sur une période de 8 semaines suivant la vaccination. Farez et al. (2012) ont réalisé en Argentine une étude cas-cross over sur 137 patients SEP, encore une fois au cours de la campagne de vaccination de 2009-2010, dont 98 % recevaient un traitement de fond par interféron bêta ou acétate de glatiramère. L'information sur les vaccins était collectée via un questionnaire, avec demande de confirmation par le carnet de vaccination. 60 patients sur les 137 ont été vaccinés, 11 avec le vaccin monovalent H1N1 et 49 avec un vaccin trivalent contenant la souche H1N1 et des souches saisonnières. 28 poussées ont été détectées au cours de l'année 2010. Le RR à 30 jours était de 0.86 [0.2-3.6] ; les analyses de sensibilité à 60 et 90 jours retrouvaient des RR respectivement de 0.61 [0.2-2.0] et 0.51 [0.2-1.5].

Une seule étude va contre toutes les précédentes, puisque c'est la seule à retrouver un risque significativement augmenté après vaccination contre la souche H1N1 (McNicholas 2011). Il s'agit d'une petite étude cas-cross over réalisée chez 32 patients au Royaume-Uni. 18 patients ont été vaccinés contre la grippe saisonnière et/ou H1N1, 14 n'ont pas été vaccinés. Les informations sur les vaccinations et l'évolution de la maladie étaient retrouvées à partir d'une base de données, il n'y avait pas de confirmation par les carnets de vaccination. Le RR était de 6.0 [1.4-26.2] dans les 3 semaines après la vaccination

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

contre le H1N1. Les sous-analyses avec les différentes valences n'étaient pas fournies. Ces résultats ne paraissent pas devoir remettre en question les autres études, du fait d'une méthodologie faible et d'un nombre de patients insuffisant. Surtout, il faut souligner que la probabilité d'exposition au vaccin H1N1 était quasiment nulle dans les périodes contrôles, puisque ce vaccin n'a été proposé qu'au cours d'une période de temps très restreinte au cours de l'hiver 2009-2010.

Au total, les données disponibles sur la vaccination contre la grippe saisonnière ne sont pas en faveur d'une augmentation du risque de survenue d'une poussée, et le niveau de preuve est relativement élevé, avec un essai randomisé et des données IRM, même peu nombreuses, mais confirmatives. Pour la souche H1N1, les résultats de l'étude de McNicholas ne paraissent pas devoir remettre en cause les résultats négatifs des autres études.

**Au total, les données disponibles sur la vaccination contre la grippe saisonnière ne sont pas en faveur d'une augmentation du risque de survenue d'une poussée, et le niveau de preuve est relativement élevé, avec un essai randomisé et des données IRM, même peu nombreuses, mais confirmatives. Pour la souche H1N1, les résultats de l'étude de McNicholas ne paraissent pas devoir remettre en cause les résultats négatifs des autres études.**

Grippe saisonnière				
Etude	Pays	Design	Définition des cas/ exposition	Résultats principaux
Miller et al, 1997	Etats-Unis	Essai randomisé vs placebo  Niveau 2?	104 SEP certaines dans 5 centres experts, sans traitement de fond depuis au moins 6 mois.  Vaccination contre la grippe saisonnière (pas de précision sur la/les valence(s)) ou placebo (solvant). Suivi 6 mois. 49 vaccinés, 54 placebo.	<b>Poussées</b> 3 chez les vaccinés, 2 chez les placebo (NS)  <b>Taux annualisé de poussées à 6 mois</b> 0.45 si vaccin vs 0.22 si placebo (NS)  <b>Handicap</b> Nb de patients aggravés à 6 mois 8 si vaccin, 10 si placebo (NS) <b>Variation EDSS à 6 mois</b> 0.02 si vaccin, 0.09 si placebo (NS)



# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

<b>Mokhtarian et al, 1997</b>	Etats-Unis	Essai contrôlé vs placebo  Niveau 3	19 SEP entre 28 et 60 ans. 11 vaccinés avec un vaccin trivalent anti-grippal (souches 1990-1991] ; 8 placebo. Double insu. Objectif principal : évaluation de l'efficacité biologique du vaccin	3 poussées chez les 11 vaccinés (à J19, 98 et 177] et 2 chez les 8 placebos (à J22 et 43).
<b>Salveti et al, 1997</b>	Italie	Série de cas prospective  Niveau 2	6 SEP ; IRM au cours de l'année avant vaccination, puis J-1, J+15 et J+45 après vaccination contre la grippe saisonnière.	Pas d'augmentation de l'activité clinique ou IRM chez 5 patients ; 1 patient avec poussée et aggravation du handicap, déjà actif au cours de l'année précédente.
<b>Confavreux et al, 2001</b>	France, Espagne, Suisse	Cas-cross over 1993-1997  Niveau 2?	643 SEP certaines ou probables ; poussée index entre 1993 et 1997, précédée d'une période libre de 12 mois. Exclusion de la poussée initiale de la maladie. Période à risque de 2 mois avant la poussée index. Quatre périodes contrôles de 2 mois non suivies d'une poussée au cours de l'année précédente. Interview téléphonique structurée sur les vaccins entre 1992 et 1997, sans préciser la poussée index. Confirmation des vaccinations et de l'absence de vaccination par carnet de vaccination en contact avec le médecin généraliste.	Grippe RR = 1.08 [0.37-3.10]

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

McNicholas et al, 2011	Royaume Uni	Cas-cross over 2009-2010 Niveau 3	32 SEP certaines. Vaccination proposée de manière active dans le cadre de la campagne de vaccination contre H1N1. 18 vaccinés, 14 non vaccinés. Informations SEP et vaccins extraites d'une base de données. Pas de confirmation de la vaccination.	RR = 6.0 [1.4-26.2] au cours des 8 semaines après la vaccination contre H1N1 50% ont reçu un vaccin associé contre la grippe saisonnière, pas de sous-analyse faite.
Auriel et al, 2012	Israël	Série de cas 2009-2010 Niveau 3	101 SEP certaines, suivies au moins 8 semaines. Questionnaire sur les vaccinations de la campagne de vaccination 2009-2010. 52/101 n'ont reçu aucun vaccin, 14 ont été vaccinés contre la grippe saisonnière uniquement, 11 contre le H1N1 uniquement et 24 ont reçu les 2 vaccins.	Aucune poussée rapportée au cours des 8 semaines après la vaccination
Farez et al, 2012	Argentine	Cas-cross over 2009-2010 Niveau 2	137 SEP certaines, 98% traités par IFN beta ou acétate de glatiramer. 60 vaccinés, 11 avec un vaccin monovalent H1N1, 49 avec un vaccin trivalent (H1N1 + grippe saisonnière) Questionnaire sur les vaccinations, contrôle par copie du carnet de vaccination	RR = 0.86 [0.2-3.6] dans les 30 jours après la vaccination. RR = 0.61 [0.2-3.6] dans les 60 jours après la vaccination. RR = 0.51 [0.2-1.5] dans les 90 jours après la vaccination.

SEP = sclérose en plaques ; CIS = syndrome cliniquement isolé ; RR : risque relatif ; NS : non significatif ; OR = odds ratio.

### Hépatite B

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

La seule étude disponible est VACCIMUS, dont l'analyse de sous-groupe retrouve un RR de 0.67 [0.20-2.17]. Il n'y a pas d'information sur l'évolution du handicap.

### **Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR)**

Aucune étude n'a analysé le risque de poussée et/ou de progression du handicap à la suite de vaccination ROR.

### **Diphthérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite**

Aucune augmentation du risque de poussée n'était observée après vaccination antitétanique dans l'étude VACCIMUS, que ce soit avec le vaccin monovalent antitétanique (RR = 0.75 [0.23-2.46] ou avec le vaccin combiné (RR = 0.22 [0.05-0.99]). Aucune donnée spécifique n'est disponible sur l'évolution du handicap.

### **Bacille de Calmette et Guérin (BCG)**

L'équipe italienne de Ristori et al. a démontré la sécurité d'utilisation du BCG dans deux études, une étude en single-cross over en 1999 et un essai clinique randomisé en 2014. L'étude de 1999 a suivi 14 patients naïfs de traitement et sans corticoïdes depuis au moins 3 mois, avec des IRM mensuelles, au cours d'une période de run-in de 6 mois, puis après avoir reçu 0.1 ml de BCG en une injection unique, pendant 6 mois. Deux patients n'ont pas terminé l'étude, du fait d'une grossesse et d'une évolution progressive constatée au cours de la période de run-in. 9 poussées ont été observées au cours de la période de run-in, 3 au cours de la période post-vaccinale. Le nombre de lésions prenant le gadolinium était significativement diminué au cours de la période post-vaccinale par rapport à la période de run-in (0.66 vs 1.36, p=0.008), de même que le nombre total de lésions actives (0.98 vs 2.27, p=0.008). En 2014, la même équipe publiait un essai randomisé contre placebo, en double aveugle, avec un suivi IRM mensuel pendant 6 mois, chez des patients ayant présenté un syndrome cliniquement isolé, tous traités pas interféron bêta. 73 patients sur les 82 randomisés ont terminé l'étude (33 vaccinés, 40 placebo). L'objectif principal était d'évaluer le risque relatif de survenue de lésions prenant le gadolinium ; il était significativement plus faible chez les patients ayant reçu le BCG par rapport au placebo (RR = 0.54 [0.31-0.96]), de même que le risque de lésions T2 nouvelles et/ou élargies (RR = 0.36 [0.21-0.64]) et de nouvelles lésions T1 (RR = 0.15 [0.05-0.42]). Les résultats cliniques allaient dans le même sens, avec une diminution du risque de conversion vers une SEP certaine à 60 mois (RR = 0.52 [0.27-0.99]). L'évolution du handicap mesuré par l'EDSS était similaire dans les deux groupes à 6 mois.

**Au total, on a donc des arguments forts en faveur d'une absence de sur-risque de poussées lié à la vaccination par le BCG, avec deux études cliniques et radiologiques. Il y a même plutôt une diminution de ce risque. Par ailleurs, le BCG ne semble pas modifier l'évolution du handicap à court terme.**

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

BCG				
Etude	Pays	Design	Définition des cas/ exposition	Résultats principaux
Ristori et al, 1999	Italie	Single cross over  Niveau 2	14 SEP rémittentes-récurrentes, naïves de traitement de fond, pas de corticoïdes depuis au moins 3 mois. Suivi mensuel en IRM pendant 6 mois avant injection de 0.1 ml de BCG (run-in), puis 6 mois après vaccination. 2 sorties d'études pendant la période de run-in (grossesse et progression du handicap)	<b>9 poussées au cours du run-in, 3 au cours du suivi post-vaccinal.</b>  Nombre de lésions prenant le gadolinium Run-in = 1.36 Post-BCG = 0.66 -51%, p=0.008  Nombre de lésions actives Run-in = 2.27 Post-BCG = 0.98 -57%, p=0.008
Ristori et al, 2014	Italie	Essai randomisé vs placebo  Niveau 1	82 CIS traités par interféron bêta. BCG vs placebo. Suivi IRM mensuel pendant 6 mois. 73 patients ont terminé l'étude (33 BCG, 40 placebo) Objectif principal = risque de lésions prenant le gadolinium.	Lésions Gado + RR = 0.54 [0.31-0.96]  Lésions T2 nouvelles ou élargies RR = 0.36 [0.21-0.64]  Lésions T1 nouvelles RR = 0.15 [0.05-0.42]  Risque de conversion vers une SEP certaine à 60 mois RR = 0.52 [0.27-0.99]

SEP = sclérose en plaques ; RR : risque relatif ; OR = odds ratio.

### Fièvre jaune

Une seule étude concerne la vaccination contre la fièvre jaune (Farez 2011, niveau 4). Elle portait sur 7 patients ayant une SEP rémittente suivis prospectivement tous les 3 mois cliniquement et en IRM, et appariés à 7 témoins sains et 7 patients SEP rémittents vaccinés contre la grippe à la même période de temps. Le suivi total était de 24 mois après la vaccination. La période à risque était définie comme s'étendant d'une à cinq semaines après la vaccination. Le taux annualisé de poussées (TAP) au cours de deux années de suivi était de 0.99. Le TAP au cours de la période à risque était de 8.57 contre 0.67 dans la période non à risque, avec donc un risque relatif de 12.78 [4.28-38.13]. A 3 mois, le nombre moyen de lésions T2 nouvelles ou élargies était de 2.6 (contre 0.1 sur les

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

autres périodes) et le nombre moyen de lésions T1 réhaussées par le gadolinium était de 2.14 (contre 0 sur le reste du suivi). A noter que le suivi du groupe vacciné contre la grippe ne montrait aucun changement dans la période à risque, ni cliniquement ni radiologiquement.

Il est difficile de porter des conclusions définitives à partir d'une seule étude, de petite taille, même si les résultats cliniques sont sous-tendus par des données radiologiques et l'évolution d'un groupe contrôle ayant reçu le vaccin contre la grippe. On ne peut donc pas exclure une augmentation du risque de poussées après vaccination contre la fièvre jaune, dont on rappelle que, s'agissant d'un vaccin vivant atténué, il est contre-indiqué avec les traitements de fond ayant une action immunosuppressive.

**Il est difficile de porter des conclusions définitives à partir d'une seule étude, de petite taille, même si les résultats cliniques sont sous-tendus par des données radiologiques et l'évolution d'un groupe contrôle ayant reçu le vaccin contre la grippe. On ne peut donc pas exclure une augmentation du risque de poussées après vaccination contre la fièvre jaune, dont on rappelle que, s'agissant d'un vaccin vivant atténué, il est contre-indiqué avec les traitements de fond ayant une action immunosuppressive.**

### **Autres vaccins**

Aucune conclusion ne peut être portée pour les autres vaccinations, du fait de données trop peu importantes ou de l'absence totale de données.

**Au total, les vaccins de manière générale ne semblent pas augmenter le risque de survenue d'une poussée chez les patients atteints de SEP. Ceci en particulier a été particulièrement bien étudié pour la grippe et pour le BCG.**

**Seul le vaccin contre la fièvre jaune, dans une étude isolée, bien documentée, mais de faible effectif, pourrait augmenter le risque de poussées.**

**Il n'y a pas d'aggravation du handicap après une vaccination contre la grippe ou le BCG, les deux seuls vaccins pour lesquels des données sont disponibles.**

**On rappelle que les études n'ont pas été faites au décours immédiat d'une poussée de la maladie.**

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

**Question 3: les vaccins sont-ils aussi efficaces chez les personnes atteintes de SEP que dans la population générale (indépendamment des traitements) ?**

### Recommandations / Consensus

**3. Les données disponibles concernant l'efficacité des vaccins inactivés, chez les patients atteints de sclérose en plaques et sans traitement immunoactif, suggèrent qu'elle est similaire à la population générale, notamment pour les vaccins mono- et trivalent contre la grippe (grade C). Aucune étude n'est disponible pour les vaccins vivants atténués.**

### Composition du groupe de lecture

**Coordinateurs : Xavier AYRIGNAC (Montpellier), Emmanuelle LEPAGE (Rennes)**

**Lecteurs : Jonathan CIRON (Toulouse), Anne-Marie-GUENNOG (Tours), Adil MAAROUF (Marseille), Guillaume MATHEY (Nancy)**

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

### Argumentaire Question 3

L'efficacité d'un vaccin est vérifiée suivant une procédure expérimentale qui se rapproche de celle des médicaments. En pratique, la mesure du titre sanguin des anticorps spécifiques est le moyen le plus utilisé pour mesurer l'immunisation induite par les vaccins. L'efficacité d'un vaccin sera jugée sur son impact dans la lutte contre l'incidence de la maladie clinique infectieuse visée, à un niveau individuel et à un niveau collectif au sein d'une population définie ou de la population générale.

Si la mesure biologique est l'instrument le plus couramment utilisé, il est important de savoir qu'il n'est pas parfaitement corrélé à l'efficacité clinique du vaccin qui dépendra de nombreux autres facteurs au premier rang desquels la couverture vaccinale en population.

Dans le contexte de la SEP, seulement 4 études ont analysé l'efficacité vaccinale chez des patients non traités (Ross 1996, Baumhackl 2003, Mokhtarian 1997, Moriabadi 2001). Il s'agissait d'études portant sur un faible nombre de patients et qui ont principalement analysé la variation du taux d'anticorps contre le pathogène cible. Deux de ces études n'avaient pas de groupe contrôle mais objectivaient respectivement chez 50 et 15 patients une augmentation significative du taux d'anticorps respectivement contre le virus de la varicelle et le virus responsable de l'encéphalite à tiques (Ross 1996, Baumhackl 2003), sans toutefois préciser clairement si les taux protecteurs étaient atteints.

### Grippe

Les 2 autres études concernaient les vaccins contre la grippe saisonnière et mettaient respectivement en évidence une augmentation du taux d'anticorps après le vaccin trivalent et une réponse lymphocytaire T similaire voire plus importante chez les patients présentant une SEP que dans la population contrôle (Mokhtarian 1997, Moriabadi 2001). Deux études de cohortes ont évalué la protection vaccinale des patients SEP après vaccination contre le virus H1N1 montrant que les taux d'anticorps atteints étaient protecteurs après une injection (Olberg, 2014). Dans l'étude d'Olberg 2018, il n'y avait aucune différence dans la réponse vaccinale des patients SEP en comparaison aux contrôles sains (pourcentage de patients protégés à 3 mois, 92.9% vs 94.0%).

Aucune étude n'a été identifiée concernant la réponse aux vaccins vivants atténués chez les patients SEP.



# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

Grippe				
Etude	Pays	Design	Définition des cas/ exposition	Résultats principaux
<b>Olberg et al, 2018</b>	Suède	Cas-contrôles  Niveau 3	Cohorte 2012 avec mesure HI à 3, 6, 12 mois. Immunisation si HI>40. Vaccin antigrippal trivalent H1N1 et H3N2. SEP RR non traitées (15), IFN (25), GA (23), NTZ (12), FTY (15), contrôles sains (53)	<b>Taux de seroprotection H1N1 : IFN 88%, GA 91.3%, NTZ : 72.7%, FTY : 71,4%</b> <b>SEP non traitées : 92.9%, Contrôles sains :94%.</b>  <b>H3N2 : IFN : 44%, GA : 26.1%, NTZ :30%, FTY : 21.4%</b> <b>SEP non traitées :42.9%, Contrôles sains:69.6%.</b>
<b>Moriabadi et al, 2001</b>	Allemagne	Cas-contrôles sains  Niveau 3	12 SEP (7RR, 5 SP) vs contrôles sains	<b>6/12 (50%) SEP et 4/28 (14%) contrôles ont eu une infection respiratoire (OR 6, (1.27-28.25)</b>
<b>Moktarian et al, 1997</b>	Etats Unis	Cas-témoins  Niveau 3	11 SEP vaccin trivalent 8 SEP injection placebo Contrôles : volontaires sains vaccinés Dosage des AC et lymphocytes avant et à 28j après la vaccination. Recueil des infections respiratoires dans les 6 mois après vaccination	<b>Syndrome grippal chez 2/11 des SEP vaccinées et 1/9 sujets contrôles (OR 1.78, 0.13-23.5).</b> Taux d'AC contre la souche AT X 4 chez les 11 SEP vaccinées et les 9 contrôles mais pas chez les SEP non vaccinées (CI 497-812, Bonferroni p<0.0008)
<b>Olberg et al, 2014</b>	Suede	Cas-témoins  Niveau 3	HI sur 6 mois 73 contrôles sains, 49 SEP	<b>69.4% des SEP vaccinées ont atteints un HI suffisant contre 71.2% des contrôles, OR 0.9 (0.5-1.7)</b>
<b>Myhr et al, 2012 (abstract, repris dans Olberg 2014)</b>	Suede	Cas-témoins  Niveau 3	HI à 10 et 12 mois 113 SEP et 216 contrôles sains pendant la pandémie HINI de 2009	<b>27.4% des cas et 43.5% des contrôles ont un HI &gt; 40, indiquant une protection H1N1, OR 0.5 (0.27- 0.89)</b>

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

SEP = sclérose en plaques ; RR : récurrente-rémittente; HI : inhibition de l'hémagglutination ; OR = odds ratio, IFN : interféron ; GA : acétate de glatiramère ; FTY : fingolimod, NTZ : natalizumab ; AC : anticorps.

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

**Question 4: les vaccins sont-ils efficaces chez des patients SEP exposés à des traitements immunoactifs ?**

### Recommandations / Consensus

#### 4a. Interférons bêta

La réponse vaccinale contre la grippe des patients traités par interféron bêta n'est pas diminuée en comparaison aux sujets sains et aux SEP non traitées (grade B). La réponse vaccinale contre le méningocoque, le pneumocoque et diphtérie-tétanos des patients traités par interféron bêta n'est pas diminuée en comparaison aux sujets sains et aux SEP non traitées (grade C). Les autres vaccins n'ont pas été étudiés.

#### 4b. Acétate de glatiramère

La réponse vaccinale contre la grippe des patients traités par acétate de glatiramère peut être diminuée en comparaison aux sujets sains et aux SEP non traitées (grade C). Les autres vaccins n'ont pas été étudiés.

#### 4c. Diméthylfumarate

La réponse vaccinale pour les vaccins contre le méningocoque, le pneumocoque et diphtérie-tétanos des patients traités par diméthylfumarate semble comparable à celle des SEP traitées par interférons bêta (grade C). Il est conseillé d'appliquer les recommandations vaccinales pour les patients immunodéprimés (recommandation d'experts).

#### 4d. Tériflunomide

La réponse vaccinale contre la grippe des patients traités par tériflunomide est diminuée en comparaison aux SEP traitées par interféron bêta (grade B). Les autres vaccins n'ont pas été étudiés. Il est conseillé d'appliquer les recommandations vaccinales pour les patients immunodéprimés (recommandation d'experts).

#### 4e. Mitoxantrone

La réponse vaccinale contre la grippe des patients traités par mitoxantrone est insuffisante en comparaison aux contrôles sains (grade C). Les autres vaccins n'ont pas été étudiés. Il est conseillé d'appliquer les recommandations vaccinales pour les patients immunodéprimés (recommandation d'experts).

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

### 4f. Natalizumab

La réponse vaccinale des patients traités par natalizumab semble diminuée pour la grippe, mais pas pour le tétanos, en comparaison aux contrôles sains (grade B). Les autres vaccins n'ont pas été étudiés. Il est conseillé d'appliquer les recommandations vaccinales pour les patients immunodéprimés (recommandation d'experts).

### 4g. Fingolimod

La réponse vaccinale des patients traités par fingolimod est diminuée en comparaison aux contrôles sains, aux SEP non traitées et traitées par interféron bêta (niveau B). Il est conseillé d'appliquer les recommandations vaccinales pour les patients immunodéprimés (recommandation d'experts).

### 4h. Alemtuzumab

Les données sont insuffisantes pour étudier la réponse vaccinale des patients traités par alemtuzumab. Il est conseillé d'appliquer les recommandations vaccinales pour les patients immunodéprimés (recommandation d'experts).

### 4i. Ocrelizumab

La réponse vaccinale des patients traités par ocrélizumab est efficace mais diminuée à 12 semaines pour le tétanos, le pneumocoque et la grippe en comparaison aux SEP non traitées et traitées par interféron bêta (grade B). Il est conseillé d'appliquer les recommandations vaccinales pour les patients immunodéprimés (recommandation d'experts).

### 4j. Cladribine

Aucun vaccin n'a été étudié chez les patients atteints de SEP traité par cladribine. Il est conseillé d'appliquer les recommandations vaccinales pour les patients immunodéprimés (recommandation d'experts).

### 4k : Cyclophosphamide

Hors AMM. Aucun vaccin n'a été étudié chez les patients atteints de SEP traité par cyclophosphamide. Il est conseillé d'appliquer les recommandations vaccinales pour les patients immunodéprimés (recommandation d'experts).

### 4l : Méthotrexate

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

**Hors AMM. Aucun vaccin n'a été étudié chez les patients atteints de SEP traité par methotrexate. La réponse vaccinale des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde traités par méthotrexate est satisfaisante. Il est conseillé d'appliquer les recommandations vaccinales pour les patients immunodéprimés (recommandation d'experts).**

**4m : Azathioprine/mycophénolate mofétil**

**Hors AMM. Aucun vaccin n'a été étudié chez les patients atteints de SEP traité par azathioprine ou mycophénolate mofétil. Il est conseillé d'appliquer les recommandations vaccinales pour les patients immunodéprimés (recommandation d'experts).**

**4n : Rituximab et autres anti CD20**

**Hors AMM. Il est conseillé d'appliquer les recommandations vaccinales pour les patients immunodéprimés (recommandation d'experts).**

### Composition du groupe de lecture

**Coordinateurs : Caroline BENSA (Paris), Jean-Christophe OUALLET (Bordeaux)**

**Lecteurs : Bertrand BOURRE (Rouen), Nicolas COLLONGUES (Strasbourg), Aurélie RUET (Bordeaux), Nathalie DERACHE (Caen), Sandrine WIERTLEWSKI (Nantes)**

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

### Argumentaire Question 4

#### Interférons bêta

**Classification ATC (L03AB) : Antinéoplasiques et immunomodulateurs /**

**Immunostimulants / Immunostimulants : Interférons bêta 1A et 1B, Peginterféron bêta 1A**

Les IFN sont considérés comme des immunostimulants et ont montré dans des modèles précliniques qu'ils augmentaient la réponse à la vaccination (Madsen, 2017; Proietti 2002 ; Yoo 2010).

L'efficacité du vaccin antigrippal chez les patients SEP traités par IFN $\beta$  a été évaluée dans 5 études. Deux ont comparé la réponse au vaccin H1N1 des patients traités à des contrôles sains (Olberg 2018 ; Bar-Or 2013). La séroprotection était respectivement de 88,0% et 97,7%. La troisième étude a comparé des patients traités (T) et non traités (NT) recevant une dose de vaccin antigrippal trivalent (Schwid 2005). La proportion des patients protégés n'était pas statistiquement différente entre les traités et les non traités, mais variait selon les souches vaccinales : souche Panama, T 93%, NT 90,9, OR = 1.3 [0.4-4.1], souche Nouvelle Calédonie, T 88,4%, NT 79,2%, OR = 2.0 [0.9-4.3], souche Hong-Kong, T 51,2%, NT 41,6, OR = 1.5 [0.8-2.6]. L'analyse groupée donne un OR de 1.6 [1.03-2.48], allant dans le sens d'une protection plus importante chez les patients traités par interféron bêta. La quatrième étude (Mehling 2013) comparait des patients sous interféron bêta à des contrôles sains. A 4 semaines, le pourcentage de patients immunisés étaient respectivement, chez les traités et les contrôles, de 100% vs 78% pour la souche A (OR = 14 [0.76-259]) ; 100% vs 82% pour la souche B (OR = 26 [1.4-468]). Enfin, dans une étude réalisée au cours de la campagne de vaccination 2009-2010 au moment de la pandémie grippale H1N1, Olberg et al (2014) ont évalué la protection vaccinale à 10 mois chez 131 patients SEP traités par des molécules variées. Dans cette cohorte 2009, 44% des 36 patients sous interféron bêta étaient protégés contre 43,5% des contrôles sains (OR = 1.03 [0.5-2.1]). Une étude chez la souris suggère que l'interféron bêta lui-même protégerait contre le virus de la grippe (Koerner 2007). La réponse vaccinale à aucun autre vaccin n'a été étudiée sous interférons bêta.

Etude	Pays	Design	Définition des cas/ exposition	Résultats principaux
-------	------	--------	-----------------------------------	----------------------

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

<b>Olberg et al, 2018</b>	Suède	Cas-témoins Niveau 3	Cohorte 2012 avec mesure index hemagglutination (HI) à 3, 6, 12 mois. Immunisation si HI>40. Vaccin antigrippal trivalent H1N1 et H3N2. SEP RR non traitées (15), IFN (25), GA (23), NTZ (12), FTY (15), contrôles sains (53)	<b>H1N1 : IFN 88%, SEP non traitées : 92.9%, contrôles 94%. H3N2 : IFN : 44%, SEP non traitées :42.9%, Contrôles :69.6%.</b>
<b>Schwid, 2005</b>	Etats-Unis	Cas-témoins Niveau 3	123 SEP. 86 (53%) sous interferon B-1a (IFN-B1a) (Rebif, Serono) depuis au moins de 6 mois et continuant le traitement. 77/163 (47%) n'avaient pas d'IFN. Mesure de HI à J 0, 21 et 28 après vaccination anti grippale (objectif primaire HI>40 ; objectif secondaire HI X 2 et HI X 4).	<b>Souche Panama à 4 semaines</b> SEP IFNB-1a 80/86; 93.0% (85.4-97.4) SEP non traitées : 70/77; 90.9% (82.2-96.3) OR :1.3 (0.4 to 4.1). <b>HI X 2: 65/86, 76% IFNB-1a et 58/77</b> SEP non traitée : 75%, OR 1.01 (0.5-2.07) <b>HI X 4: 43/86, 50% et 45/77, 58%, OR 0.7 (CI 0.4-1.3).</b> La proportion de répondeurs aux 3 souches de virus influenza étaient Panama, 93.0% vs 90.9% OR 1.33 (0.5-3.7); Nouvelle Calédonie, 88.4% vs 79.2% ; OR 2 (0.9-4.3); Hong Kong, 51.2% vs 41.6% OR 1.5 (0.8-2.6).
<b>Mehling, 2013</b>	Suisse	Cas-témoins Niveau 3	26 patients SEP sous IFNB et 33 contrôles sains Mesure réponse AC par ELISA et ELISpot	<b>OR après conversion en %: contrôles/ IFNB:</b> <b>Influenza A: 7 jours: 75%/78%, OR 0.98 (0.3-2.2) ; 28 jours: 78%/100%, OR 14 (0.76-259).</b> <b>Influenza B: contrôles/ IFNB: 28 jours: 82%/100%, OR 11.6 (0.61-217).</b>

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

<b>Olberg et al, 2014</b>	Suede	Cas-témoins Niveau 3	HI sur 6 mois 73 controles sains, 49 SEP	17 patients IFN-B. Séroprotection pour H1N1 : 88.2% patients SEP (95% CI 65.6%-96.7%) et 71.2% des controles (95% ;0.59-0.8%). Cohorte 2010, séroprotection H3N2 88.2% patients IFN-B (95% CI 0.65-0.96) et 79.5% des contrôles sains (95% ; 0.68-0.87, OR 1.9; 95% ; 0.45-8.7)
<b>Myhr et al, 2012 (abstract, repris dans Olberg 2014)</b>	Suède	Cas témoins Niveau 3	131 SEP et 216 contrôles sains pendant la pandémie H1N1 de 2009 HI à 10 et 12 mois	Cohorte 2009, 36 patients IFN-B. 44% IFN-B (95% ; 0.29-0.6%) et 43.5% contrôles sains (95% CI 0.37-0.5%) ont développé un HI >40 H1N1 (OR 1.03 ; 0.5-2.1).
<b>Bar-Or, 2013</b>	Canada	Série Niveau 3?	Anticorps à 28±2 jours post-immunisation; Objectif primaire : % patients avec une séroprotection, HI ≥40 pour chaque souches (H1N1, H3N2 et B) SEP traitées par IFN	Séroprotection pour H1N1 : 42/43 patients IFN (97.7% ; 0.93-1) Séroprotection pour H3N2 : 39/43 (90.7% ; 0.83-0.98). Influenza B, séroconversion : 40/43 (93% ; 0.86-0.99).

SEP = sclérose en plaques ; RR : récurrente-rémittente; HI : inhibition de l'hémagglutination ; OR = odds ratio, IFN : interféron ; GA : acétate de glatiramère ; FTY : fingolimod, NTZ : natalizumab ; AC : anticorps.

### Acétate de glatiramère (AG)

**Classification ATC (L03AX) : Antinéoplasiques et immunomodulateurs / Immunostimulants / Autres immunostimulants : Glatiramer acétate**

L'acétate de glatiramère est considéré comme un immuno-modulateur orientant la réponse immunitaire vers un profil Th2 (Johnson 2010).

Deux études de la même équipe rapportent des résultats contradictoires. La première (Olberg 2014) compare l'efficacité de la vaccination contre le virus influenza A chez des patients SEP traités par différents traitements, dont 37 par AG versus 216 sujets sains sans traitement. Le nombre de patients présentant des titres d'hémagglutination



# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

protecteurs ( $\geq 40$ ) persistants est moins élevé chez les patients sous AG que chez des sujets sains pour la vaccination H1N1 en 2009 (21.6% vs 43.5%), H1N1 en 2010 (58.3% vs 71.2%) et H3N2 en 2010 (41.7% vs 79.5%). Dans une deuxième étude similaire, réalisée après injection d'un vaccin anti-grippal trivalent (souches H1N1 et H3N2) en 2012 (Olberg 2018), sont comparés 53 sujets sains et des patients SEP traités par différents traitements, dont 23 par AG. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative pour les taux de protection contre H1N1 chez les patients sous AG par rapport aux contrôles à 3, 6 et 12 mois, mais un taux de protection diminué pour la souche H3N2 à 3 mois chez les patients sous AG en comparaison aux patients non traités et aux contrôles sains (21.6%, 42.9% et 69.6% respectivement).

Ces données indiquent que chez les patients SEP traités par AG, le vaccin antigrippal trivalent est efficace mais peut déterminer un niveau de protection inférieur à celui des sujets sains (Metze 2018).

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

Etude	Pays	Design	Définition des cas / exposition	Résultats principaux
Olberg et al, 2018	Suède	Cas-témoins Niveau 3	Cohorte 2012 avec mesure index hemagglutination (HI) à 3, 6, 12 mois. Immunisation si HI>40. Vaccin antigrippal trivalent H1N1 et H3N2. SEP rémittentes-récurrentes non traitées (15), IFN (25), GA (23), NTZ (12), FTY (15), contrôles sains (53)	H1N1 : IFN 88%, GA 91.3%, SEP non traitées : 92.9%, contrôles 94%. H3N2 : IFN : 44%, AG: 26.1%, SEP non traitées : 42.9%, Contrôles : 69.6%.
Olberg et al, 2014	Suede	Cas-témoins Niveau 3	HI sur 6 mois 73 contrôles sains, 49 SEP	12 patients sous AG. 41.7% AG et 79.5% des contrôles ont HI>40, OR 0.19 ; 0.05-0.66.
Myhr et al, 2012 (abstract, repris dans Olberg 2014)	Suede	Cas-témoins Niveau 3	131 SEP et 216 contrôles sains pendant la pandémie H1N1 de 2009 HI à 10 et 12 mois	<b>cohorte 2009:</b> 37 patients AG. 21.6% patients AG et 43.5% des contrôles ont des AC, OR 0.36 ; 0.17-0.82.  <b>cohorte 2010 :</b> 7/12 patients (58.3%) AG ont des AC protecteurs, vs 52/73 (71.2%) contrôles sains (OR 0.57, 95% ; 0.16-1.98,

SEP = sclérose en plaques ; RR : récurrente-rémittente; HI : inhibition de l'hémagglutination ; OR = odds ratio, IFN : interféron ; GA : acétate de glatiramère ; FTY : fingolimod, NTZ : natalizumab ; AC : anticorps.

### Tériflunomide

#### Classification ATC (L04AA) : Antinéoplasiques et immunomodulateurs / Immunosuppresseurs / Immunosuppresseurs sélectifs : Tériflunomide

Le tériflunomide est une prodrogue active du léflunomide. Il s'agit d'un immunosuppresseur oral dont le mode d'action consiste en une inhibition de la synthèse des pyrimidines dans les lymphocytes activés et le blocage réversible de l'enzyme mitochondriale dihydro-orotate déshydrogénase.

Les données de la réponse vaccinale reposent sur 2 études. L'étude TERIVA (teriflunomide and vaccination) (Bar-Or 2013) est une étude multicentrique, multinationale en groupe parallèles incluant 128 patients dans 3 bras, traités par tériflunomide 7mg,

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

14mg ou interféron bêta, recevant une injection vaccinale unique trivalente contre la grippe saisonnière. Les résultats montrent que les patients sous tériflunomide sont capables de développer une réponse effective après vaccination antigrippale. Bien que la réponse dans les 3 groupes et pour toutes les souches se soit révélée protectrice, elle était légèrement inférieure dans le bras 14mg. Dans un travail ultérieur, Bar-Or et coll (2015) se sont intéressés à la réponse à un néo-antigène (vaccin antirabique) et à la réaction d'hypersensibilité retardée à *Candida Albicans*, *Trichophyton* spp. et à la tuberculine afin d'étudier les lymphocytes mémoire. Ils ont réalisé une étude randomisée en double aveugle contre placebo. 23 sujets sains ont reçu du tériflunomide (70 mg/j pendant 5 jours puis 14mg/j pendant 25 j) et 23 un placebo pendant 30 jours. Les taux d'anticorps antirabiques à J31 et J38 étaient inférieurs à ceux des patients sous placebo mais tous les sujets ont atteint un niveau suffisant de séroprotection. Dans l'ensemble la réaction d'hypersensibilité retardée dans le groupe tériflunomide n'était pas différente à celle du groupe placebo. Cette étude démontre, avec un niveau de preuve de classe II, que chez des sujets sains traités par tériflunomide, l'immunisation après exposition à un néo-antigène rabique est inférieure à celle d'un groupe placebo mais suffisante pour assurer une séroprotection. Elle n'apporte pas en revanche d'information sur les patients SEP.

Etude	Pays	Design	Définition des cas/ exposition	Résultats principaux
Bar Or, 2013	Canada	Pré et post séroconversion : IFN vs Teri TERIVA  Niveau 3 ?	AC à J 28±2 post- immunisation; Objectif primaire : proportion de patients avec séroconversion, HI ≥40 pour chaque souche	Séroprotection à 28 jours  H1N1: IFN 42/43 (97.7%) Tériflunomide 14 mg 38/39 (97.4%, OR 1.1 ;0.06-18.3).  H3N2: 39/43 (90.7%) IFN, Tériflunomide 14 mg 30/39, 76.9%, OR 0.34, 95% ;0.09 - 1.22)  Influenza B: 40/43 (93%) IFN Teriflunomide 14 mg 38/39 (97.4%, OR 2.85, 95% ;0.28- 28.61).

SEP = sclérose en plaques ; RR : récurrente-rémittente; HI : inhibition de l'hémagglutination ; OR = odds ratio, IFN : interféron ; GA : acétate de glatiramère ; FTY : fingolimod, NTZ : natalizumab ; AC : anticorps.

### Diméthylfumarate

**Classification ATC (N07XX) : Système nerveux : Autres médicaments du système nerveux / Autres médicaments du système nerveux : Diméthylfumarate**

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

Le diméthylfumarate est un immunosuppresseur oral dérivé de l'acide fumarique, nommé d'après la plante *Fumaria Officinalis*. Le mode d'action n'est pas clairement élucidé *in vivo*: la molécule est capable d'entraîner de façon dose-dépendante un switch Th1-Th2, caractérisée par la production de cytokines anti-inflammatoires IL4 et IL5. Il est capable d'induire une lymphopénie parfois difficilement réversible.

Une seule étude de 2017 en ouvert, multicentrique (Von Hehn 2017), compare les réponses à différents vaccins chez des patients SEP traités par diméthylfumarate (38 patients) ou interféron bêta (33 patients). Cette population devait n'avoir jamais reçu de vaccin anti-méningococcique. Ils ont reçu successivement 3 types de vaccins:

- Un vaccin diphtérie-tétanos pour tester la réponse mémoire cellulaire T dépendante
- Un vaccin anti-pneumococcique 23-valent pour teste la réponse humorale T-indépendante
- Un vaccin anti-méningococcique (groupe A, C, W135 et Y) oligosaccharidique CRM 197 conjugué pour tester la réponse cellulaire T à un néoantigène.

Le critère principal était la proportion de patients montrant une augmentation supérieure à 2 fois du niveau d'IgG antitétanique sérique entre la période prévacculaire et 4 semaines après la vaccination. La proportion de patients répondeurs était comparable sous DMF et sous IFN (68% vs 73%). Les taux de répondeurs étaient également comparables pour tous les sérotypes étudiés : la diphtérie (58% vs 61%), le pneumocoque sérotype 3 (66 vs 79%) et sérotype 8 (95% vs 88%), et le méningocoque sérogroupe C (53% vs 53%). Les patients étaient considérés comme ayant atteint une séroprotection adéquate selon les seuils définis par l'Académie Américaine d'Allergie, Asthme et Immunologie (Orange 2012). A noter que pour des raisons techniques, dans cette étude seuls les taux d'IgG ont été étudiés et pas les IgM. On relèvera que les réponses humorales n'étaient pas différentes chez les patients lymphopéniques (<900) ni selon les tranches d'âges. On peut en conclure que les patients traités par DMF présentent une réponse immune mémoire, à un néo-antigène et réponse T-indépendante comparables à celle des patients sous IFN. Ce travail fournit un niveau de preuve de classe II concernant la réponse immune après vaccination chez des patients RRMS traités par DMF vs IFN $\beta$ .

### Fingolimod

**Classification ATC (L04AA) : Antinéoplasiques et immunomodulateurs /**

**Immunosuppresseurs / Immunosuppresseurs sélectifs : Fingolimod**

Le fingolimod est un immunosuppresseur oral, agissant sur les récepteurs sphingosine 1-phosphate qui inhibe l'agresse de certains sous-types lymphocytaires. Une étude a comparé l'efficacité de la vaccination antigrippale trivalente entre un groupe de 18 contrôles sains et 14 SEP sous fingolimod (FTY). Les patients sous FTY peuvent

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

développer une immunité adaptative spécifique du vaccin comparable à celle des sujets sains (J28 : 91% vs 88%) (Mehling 2011).

Dans une étude similaire, Boulton et coll (2012) ont comparé les réponses cellulaires T et non-T dépendantes à des néo-antigènes chez des volontaires sains sous fingolimod 0.5 mg ou 1.25 mg par jour, après une dose de charge administrée dans les 4 premiers jours, ou sous placebo. Les auteurs ont observé des taux de réponse identiques entre les groupes placebo et fingolimod 0.5 mg en IgG anti-hémocyanine de la patelle (>90% dans les 2 groupes) et comparables en IgG anti 23 polysaccharides vaccinaux pneumococciques (55% et 41%, respectivement). Le fingolimod n'affectait pas l'immunogénicité anti-toxine tétanique et la réponse de type hypersensibilité retardée ne différait pas entre le placebo et le groupe fingolimod.

En 2014, Mehling et coll ont comparé l'avidité des Ig anti-grippales (qualité de la réponse spécifique au vaccin) chez 10 patients SEP traités par fingolimod, 10 traités par interféron bêta et 15 contrôles sains. L'avidité des IgG anti-grippale au cours du premier mois post-vaccination était similaire chez les patients traités par interféron bêta et les contrôles sains, mais n'augmentait pas chez les patients traités par fingolimod.

Dans l'étude d'Olberg (2018), les 15 patients traités par fingolimod avaient une réponse anti-grippale diminuée par rapport aux contrôles sains et aux SEP non traitées (H1N1 : 71.4%, 94.0%, 92.9 ; H3N2 : 21.4%, 69.6%, 42.9% respectivement).

Dans un essai clinique randomisé (seule étude de classe I), Kappos et coll (2015) ont comparé les réponses vaccinales à un vaccin anti-grippal trivalent et un rappel anti-tétanique chez 93 patients SEP traités par fingolimod et 43 sous placebo. Le taux de répondeurs à la vaccination était inférieur chez les patients sous fingolimod, à 3 et 6 semaines, pour la grippe (54% vs 85% et 43% vs 75% respectivement) comme pour le tétanos (40% vs 61% et 38% vs 49% respectivement).

Au total, ces études démontrent une diminution qualitative et quantitative de la réponse vaccinale chez les patients traités par fingolimod.

Etude	Pays	Design	Définition des cas/ exposition	Résultats principaux
Olberg et al, 2018	Suède	Cas traités, non traités, témoins  Niveau 3	Cohorte 2012 avec mesure index hemagglutination (HI) à 3, 6, 12 mois. Immunisation si HI>40. Vaccin antigrippal trivalent H1N1 et H3N2. SEP rémittentes-récurrentes non traitées (15), IFN (25), GA (23), NTZ (12), FTY (15), contrôles sains (53)	H1N1 : IFN 88%, FTY : 71,4%, SEP non traitées : 92.9%, contrôles 94%. H3N2 : IFN : 44%, FTY : 21.4%, SEP non traitées :42.9%, Contrôles :69.6%.

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

Mehling et al, 2011	Suisse	Cas témoins Niveau 3	Avidité des AC spécifiques déterminés en comparant la liaison des AC spécifiques après incubation (ELISA) SEP traitées FTY (10), IFN (10) contrôles sains (10)	Différences entre les patients FTY et les contrôles sains :Influenza A: J 28: 0.06-0.28-0.4. Influenza B: J 28: 0.17 ; 0.17-0.51
Boulton et al, 2012	Suisse	Série Niveau 3	72 volontaires sains traités par FTY et injection d'un neoantigène (KLH, tetanus et pneumocoque (PPV23) ou injection placebo	<b>Diminution de la production des IgG et OgM compare au placebo pour KLH et PPV23. Pas de modification pour le TT</b>
Mehling et al, 2013	Suisse	Cas témoins Niveau 3	Reponse T cellulaire au vaccin anti grippal 26 patients traits par IFN suivis Clinique et IRM 33 contrôles	<b>Augmentation des IgM et IgG anti influenza A et B après vaccinations des patients sous IFN comparés aux contrôles</b>
Kappos et al, 2015	Multicentrique Europe	randomisée Niveau 1	Taux d'AC mesuré par HI à J0, 3 et 6 semaines post vaccin SEP traitée vs injection placebo	A 3 semaines patients traités par fingolimod vs placebo :54% vs 85% (OR 0.21; 95% ;0.08-0.54) et 43% vs 75% à 6 semaines (OR 0.25;95% ;0.11-0.57) post-vaccination. Une plus faible proportion de patients sous fingolimod ont développé des taux X4 d'AC comparé à la baseline pour les souches California et Brisbane à 3 et 6 semaines

SEP = sclérose en plaques ; RR : récurrente-rémittente; HI : inhibition de l'hémagglutination ; OR = odds ratio, IFN : interféron ; GA : acétate de glatiramère ; FTY : fingolimod, NTZ : natalizumab ; AC : anticorps.

### Natalizumab

**Classification ATC (L04AA) : Antinéoplasiques et immunomodulateurs / Immunosuppresseurs / Immunosuppresseurs sélectifs : Natalizumab**

Le natalizumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblant la sous-unité alpha-4 de l'intégrine alpha4beta1 (VLA-4), exprimée à la surface des lymphocytes T activés. Par

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

cette action, il va empêcher l'adhésion et le passage des lymphocytes à travers la barrière hémato-encéphalique et réduire l'inflammation au sein du SNC.

Olberg et al (2014) rapportent une protection diminuée après vaccination contre la grippe saisonnière (test d'inhibition de l'hémagglutination contre H1N1) chez 17 patients sous natalizumab en comparaison à des contrôles sains (23.5% vs 43.5%). En 2018, la même équipe retrouve une diminution de la réponse au vaccin antigrippal trivalent chez respectivement 8 et 12 patients sous natalizumab par rapport aux contrôles sains (en 2014 : 50.0% vs 79.5% ; en 2018 : H1N1 72.7% vs 94.0%, H3N2 30.0% vs 69.6%). Vagberg et al (2012) ont montré, chez 17 patients traités par natalizumab en comparaison à 10 contrôles sains, une diminution non significative du taux d'IgG spécifiques contre le vaccin trivalent contre la grippe A/B.

Lorsque la vaccination a été réalisée de manière simultanée à la perfusion de natalizumab, cela ne semblait pas avoir d'impact sur son efficacité.

Kaufman et al. (2014) ont évalué l'efficacité d'un rappel contre le tétanos chez 30 patients traités par natalizumab en comparaison avec 30 SEP sans traitement. A 1 mois, 100% des contrôles et 94% des patients sous natalizumab étaient correctement immunisés contre le tétanos.

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

Etude	Pays	Design	Définition des cas/ exposition	Résultats principaux
<b>Olberg et al, 2018</b>	Suède	SEP traitées vs non traitées vs contrôles sains  Niveau 3	Cohorte 2012 avec mesure index hemagglutination (HI) à 3, 6, 12 mois. Immunisation si HI>40. Vaccin antigrippal trivalent H1N1 et H3N2. SEP rémittentes-récurrentes non traitées (15), IFN (25), GA (23), NTZ (12), FTY (15), contrôles sains (53)	H1N1 : IFN 88%, NTZ : 72.7%, SEP non traitées : 92.9%, contrôles 94%. H3N2 : IFN : 44%, NTZ : 30%, SEP non traitées : 42.9%, Contrôles : 69.6%.
<b>Vagberg 2012</b>	Suède	Patients traités et contrôles sains  Niveau 3	Taux d'IgG anti-influenza A/B (ELISA) à baseline, 4, 8 et 12 semaines.	Patients traités et contrôles sains ont en moyenne la même élévation d'AC à 4 semaines comparé à la baseline (natalizumab 49.5%, contrôles 56.4%, OR 0.76 ; 0.43 -1.3).
<b>Olberg 2014, 2010 cohort</b>	Suède	Cas-témoins  Niveau 3	HI à 6 mois (trivalent)	8 patients traités par natalizumab; 50% protégés comparés à 79.5% des contrôles, OR 0.09 ; 0.008-0.89. (4/8 patients).
<b>Kaufman 2014</b>	Etats Unis	Contrôles sains et patients traités par NTZ  Niveau 3	Taux d'AC anti-tétanique	24/24 contrôles (100%) et 15/16 patients natalizumab (94%) protégés à J 28, OR 0.03 [0.0003- 2.7601]. J56, 21/22 contrôles et 14/15 patients natalizumab immunisés, OR 0.67 [0.04- 11.6].



# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

Myhr 2012, abstract, Olberg cohortes 2009 et 2010	Suède	Contrôles sains et patients traités par NTZ  Niveau 3	HI à 10 mois patients traités par NTZ, à 12 mois pour les contrôles (H1N1)	cohorte 2009: 17 patients traités par natalizumab. 23.5% NTZ et 43.5% contrôles séroconvertis, OR 0.4 [0.13-1.26] cohorte 2010: 8 patients traités par NTZ. Six (75%) protégés pour H1N1 comparés à 52/73 contrôles, OR 1.22 [0.23-6.49]
---	-------	---	--	---

SEP = sclérose en plaques ; RR : récurrente-rémittente; HI : inhibition de l'hémagglutination ; OR = odds ratio, IFN : interféron ; GA : acétate de glatiramère ; FTY : fingolimod, NTZ : natalizumab ; AC : anticorps.

### Mitoxantrone

**Classification ATC (L01DB) : Antinéoplasiques et immunomodulateurs /**

**Antinéoplasiques : Antibiotiques cytotoxiques et apparentés / Anthracyclines et apparentés : Mitoxantrone**

La mitoxantrone est un immunosuppresseur anthracènedione qui va cibler les lymphocytes B et T par intercalation de l'ADN, avec l'induction d'une fragmentation simple et double par son interaction avec la topoisomérase 2.

Dans la cohorte suédoise (Olberg 2014), aucun des 11 patients sous mitoxantrone n'était protégé après vaccination contre la souche influenza A H1N1 2009 (0/11 vs 94/216 sujets sains) et un seul patient avait un seuil détectable d'anticorps contre les souches 2010 H1N1 et H3N2 (1/4 vs 58/73 sujets sains). Ces résultats indiquent qu'une vaccination anti-grippale réalisée sous mitoxantrone ne confère pas de protection satisfaisante.

Etude	Pays	Design	Définition des cas/exposition	Résultats principaux
-------	------	--------	-------------------------------	----------------------

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

<b>Olberg 2014, 2010 cohort</b>	Suède	Cas-témoins  Niveau 3	HI à 6 mois (trivalent) Patients traités par mitoxantrone vs contrôles sains	<b>Cohort 2009</b> : aucun des 11 patients sous mitoxantrone ont développé des AC anti H1N1 vs 43.5% des contrôles sains (OR 0.0016 [0.00- 0.48]). <b>Cohorte 2010</b> : 4 patients traités par mitoxantrone : 1 patients (25%) a des taux protecteurs H3N2, vs 58/73 (79.5%) des contrôles sains (OR 0.09 [0.008-0.89]). 1/4 (25%) patients sous mitoxantrone a des taux protecteurs contre H1N1 vs 52/73 (71.2%) contrôles sains (OR 0.13 [013-1.37])
<b>Myhr 2012, abstract, Olberg 2009 cohort and 2010 cohort</b>	Suède	Contrôles sains et patients traités par mitoxantrone  Niveau 3	HI à 10 mois patients traités par mitoxantrone, à 12 mois pour les contrôles (H1N1)	<b>Cohorte 2009</b> : aucun des 11 patients sous mitoxantrone n'a développé d'AC anti H1N1 vs 43.5% des contrôles sains (OR 0.0016 [0.000- 0.4843]).

SEP = sclérose en plaques ; RR : récurrente-rémittente; HI : inhibition de l'hémagglutination ; OR = odds ratio ; AC : anticorps.

### Alemtuzumab

**Classification ATC (L04AA) : Antinéoplasiques et immunomodulateurs / Immunosuppresseurs / Immunosuppresseurs sélectifs : Alemtuzumab**

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé qui va cibler sélectivement le CD52, un antigène fortement exprimé sur les lymphocytes T et B.

Une seule étude pilote cas-contrôle, celle de McCarthy et al (2013) a exploré la compétence immunitaire chez 24 patients après traitement par alemtuzumab (dont 5 patients ayant été vaccinés dans les 6 mois suivant les perfusions d'alemtuzumab) en mesurant la réponse humorale à 3 vaccins (le composé trivalent diphtérie, tétanos, polio; le vaccin conjugué *Haemophilus influenza* type B et méningocoque du groupe C ; et le vaccin polysaccharidique antipneumococcique). Pour le méningocoque, 83% des patients SEP étaient immunisés à 4 semaines comparés à 100% des contrôles sains historiques. Pour la grippe, 95% des patients étaient

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

immunisés contre 90% des contrôles sains historiques, Pour le vaccin anti-pneumococcique, le niveau d'immunisation était correct sauf un patient vacciné dans les 2 mois suivant le traitement avait cependant une faible réponse vaccinale suggérant l'absence d'immunisation efficace à ce délai.

Etude	Pays	Design	Définition des cas/ exposition	Résultats principaux
McCarthy 2013	Royaume Unis	Série Niveau 3	Taux d'IgG à 4 semaines après vaccination Séroconversion définie par une X4 des taux d'AC Vaccin meningo groupe C SEP traitées par alemtuzumab. Contrôles sains historiques	23 patients traités par alemtuzumab et vaccinés contre le meningo C; 19 (83%) séroconvertis à 4 semaines, vs 97.6-100% des contrôles historiques.
McCarthy 2013	Royaume Unis	Série Niveau 3	Idem Haemophilus influenzae Pneumocoque SEP traitées par alemtuzumab. Contrôles sains historiques	19 patients traités avec alemtuzumab et vaccinés contre HiB; 18/19 (95%) séroconvertis à 4 semaines, vs 82-90% des contrôles historiques. 21 patients vaccinés contre le pneumocoque. 11 (73%) séroconvertis, vs 35-47% des contrôles historiques. 19 (95%) séroconvertis au sérotype B, vs 81-85% des contrôles historiques.

### Ocrélizumab

**Classification ATC (L04AA) : Antinéoplasiques et immunomodulateurs / Immunosuppresseurs / Immunosuppresseurs sélectifs : Ocrélizumab**

L'ocrélizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui va sélectivement cibler l'antigène CD20, un antigène de surface exprimé sur les lymphocytes pre-B, B matures et B mémoires mais pas sur les cellules souches et les plasmocytes.

On dispose d'une seule étude, dont les résultats non publiés ont été présentés oralement lors de l'Académie Américaine de Neurologie en Avril 2018 (Stokmaier 2018, étude VELOCE). Il s'agit d'un essai clinique de phase IIIb visant à évaluer la réponse vaccinale

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

des patients SEP exposés à l'ocrelizumab. Les réponses à 5 vaccins ou néoantigènes ont été évaluées, chacun étant choisi en raison d'un mécanisme de réponse immunologique différent. Deux tiers des patients ont été randomisés dans le groupe traité par ocrelizumab, 1/3 étaient sous placebo ou interféron bêta. Les vaccins étaient administrés à partir de la 12<sup>ème</sup> semaine du 1<sup>er</sup> cycle de traitement par ocrelizumab. Concernant la réponse IgG à un antigène tétanique, elle était diminuée chez les patients exposés à l'ocrelizumab en comparaison au groupe contrôle (sujet sans traitement ou sous interféron bêta), mais restait en moyenne au-dessus du seuil protecteur. Le pourcentage de patients ayant atteint une réponse positive était diminué à 4 et 8 semaines par rapport au groupe contrôlée, respectivement 24.2% versus 60.6% à 4 semaines et 23.9% versus 54.5% à 8 semaines. Il en allait de même avec la réponse IgG au pneumocoque, où le pourcentage de patients ayant atteint une réponse positive était diminué pour tous les sérotypes étudiés à 4 semaines, mais avec 86.6% ayant une réponse positive à au moins 2 sérotypes, 77.6% à 4 sérotypes et 37.3% à au moins 12 sérotypes. La séroprotection contre le virus de la grippe était également diminuée, mais variait entre 55.6% et 80.0% de sujets protégés sous ocrelizumab selon la souche. La réponse à un néoantigène était diminuée pour les IgM comme les IgG par rapport aux patients non traités et sous interférons. Aucun problème de sécurité des vaccins n'a été rapporté au cours de l'étude. Une des limitations de l'étude est l'absence de données sur les réponses vaccinales chez des patients exposés plus longtemps, dont on peut supposer, au moins pour la réponse B, qu'elle pourrait diminuer avec la durée de l'exposition au traitement. En conclusion, cette étude montre une réponse vaccinale humorale diminuée au cours du traitement par ocrelizumab, mais avec des seuils protecteurs atteints, en particulier pour le vaccin contre la grippe, chez un pourcentage important de patients.

Etude	Pays	Design	Définition des cas/ exposition	Résultats principaux
-------	------	--------	-----------------------------------	----------------------

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

Stokmaier et al, 2018	International	Essai de phase IIIb, randomisé, multicentrique  Niveau 1	68 patients exposés à l'ocrelizumab, 34 contrôles SEP non traités ou sous interférons bêta. Vaccination par 5 vaccins ou néoantigènes, à partir de 12 semaines après le début du 1 <sup>er</sup> cycle de traitement.	Ag tétanique Réponse IgG diminuée à 4 et 8 semaines (24.2% versus 60.6% et 23.9% versus 54.5%).  Ag pneumococciques Réponse diminuée pour tous les sérotypes étudiés à 4 semaines, mais avec 86.6% ayant une réponse positive à au moins 2 sérotypes, 77.6% à 4 sérotypes et 37.3% à au moins 12 sérotypes.  Grippe Séroprotection diminuée, mais entre 55.6% et 80.0% de sujets protégés sous ocrelizumab selon la souche.  Néo-antigène Réponse IgM et IgG diminuée.
-----------------------	---------------	--	---	--

### Cladribine

**Classification ATC (L04AA) : Antinéoplasiques et immunomodulateurs / Immunosuppresseurs / Immunosuppresseurs sélectifs : Cladribine**

Il n'existe aucune donnée dans la littérature concernant les vaccins chez les patients atteints de SEP ou dans d'autres pathologies.

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

### **Cyclophosphamide**

**Classification ATC (L01AA) : Antinéoplasiques et immunomodulateurs /**

**Antinéoplasiques : agents alkylants / Moutardes à l'azote : Cyclophosphamide**

**Hors AMM dans la SEP.**

Il n'existe aucune donnée dans la littérature concernant les vaccins chez les patients atteints de SEP. Une étude dans le cancer de l'ovaire met en évidence une diminution de l'efficacité vaccinale (Chu 2013).

### **Méthotrexate**

**Classification ATC (L01BA) : Antinéoplasiques et immunomodulateurs /**

**Antinéoplasiques : antimétabolites / Analogues de l'acide folique : Méthotrexate**

**Hors AMM dans la SEP.**

Les données disponibles proviennent d'études concernant des patients traités pour d'autres pathologies auto-immunes (Loebermann 2012, DHC 2014, Club Rhumatismes et Inflammation). Pour les patients ayant une maladie auto-immune rhumatologique, il est démontré que les infections étaient plus fréquentes, à la fois sur le plan intrinsèque, mais aussi à cause de l'âge des antécédents de traitements par corticoïdes ou immunosuppresseurs (Morel, 2016). Les recommandations pour les patients qui doivent commencer un traitement de fond sont d'appliquer le calendrier vaccinal étendu à d'autres vaccins inactivés: DTaP, haemophilus B, HPV, pneumocoque, influenzae. Le vaccin anti-grippal ne semble pas moins efficace chez des patients PR que chez les sujets sains (niveau de preuve 4).

### **Azathioprine**

**Classification ATC (L04AX) : Antinéoplasiques et immunomodulateurs /**

**Immunosuppresseurs / Autres immunosuppresseurs : Azathioprine**

**Hors AMM dans la SEP.**

Il n'existe aucune donnée dans la littérature concernant les vaccins chez les patients atteints de SEP.

### **Mycophénolate mofétil**

**Classification ATC (L04AA) : Antinéoplasiques et immunomodulateurs /**

**Immunosuppresseurs / Immunosuppresseurs sélectifs : Mycophenolate**

**Hors AMM dans la SEP.**

Il n'existe aucune donnée dans la littérature concernant les vaccins chez les patients atteints de SEP.

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

### Rituximab et autres anti-CD20

**Classification ATC (L01XC) : Antinéoplasiques et immunomodulateurs /**

**Antinéoplasiques / Autres antinéoplasiques / Anticorps monoclonaux : rituximab**

**Hors AMM dans la SEP.**

Il n'existe aucune donnée dans la littérature concernant les vaccins chez les patients atteints de SEP. Le CRI a établi des fiches pratiques pour les patients ayant une maladie inflammatoire traités par rituximab: comme pour les autres traitements immunosuppresseurs, le statut vaccinal des patients traités par rituximab (RTX) doit être évoqué :(I) Avant la mise en route du traitement, en distinguant deux situations distinctes : les patients non encore traités par immunosuppresseurs et les patients déjà traités par immunosuppresseurs (II) Sous traitement par rituximab, notamment annuellement à la fin de l'été et en cas de voyage à l'étranger ou lors du changement de biomédicament. En cas de nécessité de vaccin vivant atténué (fièvre jaune, varicelle, zona, ROR) il est important d'attendre au moins 3 semaines avant de débuter le rituximab. La vaccination contre l'hépatite B a été recommandée par la Société Européenne d'Hépatologie (European Association for the Study of the Liver) chez les malades qui devront prendre un traitement immunosuppresseur. Cette recommandation peut être appliquée aux patients qui doivent être traités par rituximab, surtout en présence de facteurs de risque. Chez les patients déjà traités par immunosuppresseurs lors de l'initiation du rituximab, les récentes recommandations du HCSP consacrées à la vaccination des patients immunodéprimés préconisent d'appliquer les recommandations générales des patients traités par immunosuppresseur et de vérifier que le patient est à jour pour les vaccins recommandés en population générale. Elles recommandent spécifiquement la vaccination annuelle contre la grippe et le pneumocoque selon les modalités rappelées dans les recommandations générales (voir pages précédentes) et confirment bien évidemment dans ce cas la contre-indication des vaccins vivants atténués. Dans cette situation particulière, et si la vaccination par un vaccin vivant atténué est souhaité, il est nécessaire d'attendre un minimum de 3 mois après l'arrêt du traitement immunosuppresseur précédent avant d'effectuer la vaccination, puis d'attendre au moins 3 semaines et idéalement 4 semaines après la vaccination pour initier le traitement par rituximab.

	Vaccins contre-indiqués (= vaccins vivants atténués)	Vaccins spécifiquement recommandés	Vaccins recommandés en population générale
Patients atteints d'une maladie auto-immune et traités par corticothérapie <i>per os</i> à dose immunosuppressive* et/ou immunosuppresseurs et/ou biothérapie	<ul style="list-style-type: none"><li>• BCG</li><li>• Fièvre Jaune</li><li>• Grippe (vaccin nasal)</li><li>• ROR</li><li>• Rotavirus</li><li>• Varicelle</li><li>• Zona</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Grippe saisonnière (vaccin inactivé)</li><li>• Pneumocoque</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Diphtérie, tétanos, polio et coqueluche</li><li>• <i>Haemophilus influenzae</i> de type b</li><li>• Hépatite B</li><li>• Méningocoque C (conjugué)</li><li>• Papillomavirus</li></ul>

\* chez l'adulte : >10 mg d'équivalent-prednisone/jour depuis >2 semaines ; chez l'enfant : >2 mg/kg d'équivalent-prednisone/jour, ou >20 mg/jour si poids >10 kg, depuis >2 semaines

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

### ***Tableau des recommandations spécifiques chez les patients immunodéprimés***

Il faut penser à vérifier régulièrement que le patient ou la patiente est à jour avec ses vaccinations obligatoires (en particulier tétanos, poliomyélite) et conseillées selon le contexte (Tableau). Il est toujours possible de vacciner un patient traité par biothérapie avec un vaccin inactivé ou composé d'un antigène. Si un vaccin inactivé doit être fait chez un patient sous rituximab, il pourra donc être fait à tout moment et ne nécessite pas de report de la perfusion de rituximab. Pour la vaccination anti-grippale, il est préférable de différer la perfusion de rituximab de 2 à 4 semaines après la vaccination anti-grippale. Si le patient a reçu le rituximab avant que le vaccin anti-grippal soit disponible, celui-ci doit être réalisé sans attendre que l'épidémie grippale soit installée. L'ensemble des études concernant le rituximab montre une moins bonne protection vaccinale dans les mois suivant la perfusion de rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde, mais lors de la pandémie de grippe A en 2009, il était recommandé de vacciner les patients immunodéprimés.

Pour le pneumocoque, Il n'existe pas actuellement de données permettant de recommander la pratique de revaccinations dès lors que le patient a bénéficié de la séquence de vaccination suivante : une vaccination par le vaccin conjugué PCV13 puis une dose de vaccin polysidique non conjugué PSV23 2 mois après. Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués sous rituximab comme pour tous les traitements immunosuppresseurs, à cause d'un risque de réversion de l'atténuation du virus ou de la bactérie liée au traitement



# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

**Question 5: Quelles modalités de prévention proposer aux patients atteints de sclérose en plaques ?**

### Recommandations / Consensus

**5a. Le calendrier vaccinal de la population générale doit être appliqué à tout patient ayant une SEP sauf s'il existe une contre-indication spécifique (recommandation du Haut Conseil de la Santé Publique, article L3111-1 du Code de la Santé Publique).**

**5b. Il est recommandé de mettre à jour le calendrier vaccinal le plus tôt possible après le diagnostic de SEP et avant toute instauration d'un traitement immunoactif (recommandation du Haut Conseil de la Santé Publique, article L3111-1 du Code de la Santé Publique).**

**5c. La vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée chez les patients ayant une SEP, traités par immunosuppresseurs ou ayant un handicap important (ou ayant une autre raison où on recommande la vaccination anti-grippale), sauf en cas de contre-indication spécifique (recommandation du Haut Conseil de la Santé Publique, article L3111-1 du Code de la Santé Publique). Pour tous les autres patients SEP, la vaccination contre la grippe saisonnière peut être proposée de manière annuelle (recommandation d'experts).**

**5d. Il n'y a pas de restriction vaccinale liée à la prise de traitements immunomodulateurs (interférons beta et acétate de glatiramère) (grade B).**

**5e. Sous immunosuppresseurs ou en situation d'immunosuppression, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués. Les vaccins recommandés sont d'une part ceux du calendrier vaccinal en vigueur comme pour la population générale et d'autre part des vaccins spécifiquement recommandés dans le cadre de l'immunodépression (grippe et pneumocoque en particulier) (recommandation du Haut Conseil de la Santé Publique, article L3111-1 du Code de la Santé Publique).**

**5f. Il est recommandé d'appliquer à l'entourage immédiat d'une personne immunodéprimé le calendrier vaccinal, la vaccination contre la grippe saisonnière par le vaccin inactivé et la vaccination contre la varicelle en cas de sérologie négative (recommandation du Haut Conseil de la Santé Publique, article L3111-1 du Code de la Santé Publique).**

### Composition du groupe de lecture

**Coordinateurs : Eric THOUVENOT (Nîmes), Hélène ZEPHIR (Lille)**

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

**Lecteurs : Jonathan CIRON (Toulouse), Charlotte DAVENAS (Lyon), Nawal HADHOUM (Lille), Elisabeth MAILLART (Paris), Aurélie RUET (Bordeaux).**

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

### Argumentaire Question 5

La littérature sur « SEP et vaccination » est surtout centrée sur des études menées avant l'ère de l'utilisation des biothérapies dans la SEP, portant sur le risque de survenue de la maladie et de son aggravation par certaines vaccinations.

Les premières recommandations sur le programme vaccinal des patients atteints de SEP datent de 2002 (Rutschmann 2002), rappelant l'innocuité des vaccins dans la maladie, encourageant ainsi à respecter chez les patients ayant une SEP le même calendrier vaccinal que celui de la population générale, que les patients soient traités ou non (immunomodulateurs injectables à cette époque essentiellement). Ce premier travail reposait sur une méthodologie appliquée sur une lecture exhaustive de la littérature précisant les niveaux de preuve apportés. Cependant, ces premières recommandations n'abordaient pas les traitements plus actuels : immunosuppresseurs oraux, en perfusion ou biothérapies (natalizumab, fingolimod, teriflunomide, dimethylfumarate, ocrelizumab, alemtuzumab, mitoxantrone).

Un des effets des nouvelles biothérapies peut être une immunosuppression plus ou moins sélective et ainsi plus ou moins profonde du patient alors que la maladie elle-même ne conduit pas à une situation d'immunosuppression. Le seul article permettant d'apporter une réponse quant à la nécessité d'une vaccination spécifique dans la situation d'une SEP est celui de Vinadagrova et al. (2009). Cette étude cas-témoins met en avant que l'existence d'une SEP est un facteur augmentant le risque de survenue d'une pneumopathie à pneumocoque avec un OR de 3.63 [2.70-4.88]. Ce sur-risque de pneumopathie à pneumocoque est associé à une situation clinique qui peut mettre en jeu des traitements immunosuppresseurs et un handicap physique significatif, l'article ne détaille cependant pas les situations cliniques et thérapeutiques des patients et prend en compte uniquement la pathologie.

En raison de l'utilisation de biothérapies et d'immunosuppresseurs chez les patients ayant d'autres pathologies inflammatoires et dysimmunes, des éléments de réponse peuvent venir des recommandations faites dans les pathologies rhumatismales notamment. Néanmoins, ces pathologies auto-immunes peuvent elles-mêmes contribuer à l'immunosuppression, ce qui n'est pas le cas de la SEP. Il est donc délicat de faire une extrapolation complète de ces données aux patients atteints d'une SEP sous traitement immunoactifs. Cependant l'immunosuppression induite par les nouveaux traitements dans la SEP oblige à évaluer le risque d'infections graves par leur survenue sur un terrain pouvant être fragilisé et de considérer la possibilité de les prévenir.

Dans les pathologies rhumatismales, il est recommandé de procéder à une mise à jour des vaccinations avant mise en route des traitements immunoactifs pour une meilleure efficacité de la vaccination. Cependant, le site du Club des Rhumatismes Inflammatoires (CRI) donne des recommandations vaccinales avant biothérapie essentiellement, notamment avant mise en route du rituximab, et également sous ce traitement au cours du suivi. Ces recommandations sont pour la plupart basées sur des opinions d'experts. L'immunogénicité des vaccins, bien que réduite, persiste chez les patients ayant une

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

polyarthrite rhumatoïde, et les vaccins vivants atténués restent une contre-indication formelle sous immunosuppresseurs dans les recommandations officielles. L'efficacité de la vaccination antigrippale (vaccin trivalent inactivé) annuelle peut être vérifiée par dosage de la réponse anticorps 4 à 6 semaines après la vaccination. La vaccination contre le VZV est préconisée en cas de non exposition au virus. La vaccination anti-pneumocoque avant rituximab utilise le vaccin anti-pneumococcique conjugué 13-valent Prevenar®, puis 2 mois après le vaccin anti-pneumococcique polysidique 23-valent PNEUMOVAX®. L'EASL de 2012 recommandait une vaccination anti-VHB à tout patient devant être mis sous immunosuppresseur.

Finalement, les recommandations officielles du Haut Conseil pour la Santé Publique, publiées chaque année pour le calendrier vaccinal de la population générale, mais comportant un volet spécifique pour les personnes immunodéprimées et aspléniques rédigés en 2014, concernent l'ensemble des pathologies auto-immunes et inflammatoires et englobent donc aussi la SEP, notamment sous traitements immunoactifs.

**Il n'est pas recommandé de vacciner pendant une poussée de la maladie justifiant une corticothérapie fortes doses.**

Ces recommandations, pour les éléments concernant les patients ayant une SEP, sont reprises ci-dessous.

### **Recommandations vaccinales chez les personnes immunodéprimées ou aspléniques (Haut Conseil de la Santé Publique - Décembre 2014)**

#### **Généralités**

*Les personnes immunodéprimées ou aspléniques sont exposées à un risque accru d'infections sévères responsables d'une morbidité et d'une mortalité importantes. La prévention de ces infections représente un enjeu important pour ces patients et repose selon les cas sur les mesures d'hygiène, l'antibioprophylaxie, l'administration d'immunoglobulines et la vaccination.*

*La vaccination en cas d'immunodépression présente certaines particularités qui justifient des recommandations spécifiques :*

- *le risque de survenue de maladie vaccinale après administration d'un vaccin vivant contre-indique de principe l'utilisation de ces vaccins chez l'immunodéprimé ;*
- *la diminution de l'immunogénicité des vaccins peut justifier dans certains cas des schémas vaccinaux particuliers ;*
- *un risque accru de complications associées à certaines infections justifie la recommandation de vaccinations spécifiques.*

*Il est possible de distinguer deux types de déficits immunitaires : les déficits immunitaires héréditaires primitifs ou congénitaux et les déficits immunitaires secondaires ou acquis : transplantation d'organe solide et greffe de cellules souches hématopoïétiques, infection*

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

*par le VIH, traitements immunosuppresseurs, anti-TNF, chimiothérapies anticancéreuses et autres. Le déficit immunitaire est le plus souvent difficile à quantifier et peut concerner l'immunité humorale et/ou cellulaire selon la situation clinique.*

*Les données disponibles concernant la vaccination des personnes immunodéprimées sont très peu nombreuses. Les éléments nécessaires à prendre en compte pour établir des recommandations comportent la tolérance du vaccin et son impact éventuel sur la maladie sous-jacente, l'immunogénicité du vaccin et son efficacité clinique. En l'absence quasi-constante de données d'efficacité clinique dans les populations de sujets immunodéprimés, l'efficacité est le plus souvent estimée indirectement, par l'immunogénicité, à partir des corrélats de protection obtenus par extrapolation chez les personnes immunocompétentes. De même les données de tolérance sont obtenues le plus souvent sur un faible nombre de patients. Enfin, les données disponibles concernant l'épidémiologie des infections à prévention vaccinale chez les personnes immunodéprimées sont très peu nombreuses rendant difficile l'évaluation de la balance bénéfique/risque du vaccin chez ces patients.*

*Aussi, dans la majorité des cas, les considérations théoriques priment et les recommandations reposent sur des avis d'experts.*

*Il est important de noter que pour la majorité des vaccins disponibles (vaccins vivants ou inertes), les données ayant permis leur enregistrement ne concernent pas les personnes immunodéprimées ou aspléniques. Aussi, un certain nombre de recommandations formulées ici peuvent concerner des vaccins ou des schémas vaccinaux dans une utilisation hors indications figurant dans leur autorisation de mise sur le marché (AMM).*

*De façon générale, les personnes immunodéprimées ne doivent pas recevoir de vaccins vivants (viraux ou bactériens) en raison du risque de survenue de maladie infectieuse vaccinale. Cependant, ces vaccins peuvent être envisagés dans certaines situations et au cas par cas, après avoir confronté le risque de la vaccination d'une part, et le risque de la maladie infectieuse que l'on cherche à prévenir d'autre part.*

*L'administration de vaccins inertes et d'immunoglobulines peut être effectuée chez les personnes immunodéprimées selon les recommandations en vigueur, sans restriction particulière lorsqu'ils sont nécessaires, car le risque d'effets indésirables n'augmente pas, a priori, dans ce contexte. Cependant, leur efficacité immunologique et clinique peut être diminuée chez la personne immunodéprimée et la capacité de développer une réponse immune correcte dépend du type et de l'ancienneté de l'immunodépression. Pour améliorer l'immunogénicité du vaccin, des schémas de vaccination intensifiés ou des vaccins plus immunogènes (polyosides conjugués ou vaccins avec adjuvant) peuvent être proposés lorsqu'ils ont été évalués et dans certains cas hors des indications d'AMM du vaccin. Ainsi, de façon générale, les vaccins polyosidiques non conjugués (pneumocoque, méningocoque) sont peu immunogènes et leur efficacité diminuée chez ces patients doit faire préférer l'utilisation de vaccins polyosidiques conjugués.*

*Dans certaines situations en particulier celle du vaccin contre l'hépatite B, le dosage des anticorps sériques protecteurs peut être proposé quatre à six semaines après la vaccination afin de vérifier l'immunogénicité de la vaccination et proposer des injections*

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

*vaccinales supplémentaires en cas de réponse insuffisante. De la même façon, il peut être proposé une surveillance sérologique pour apprécier la persistance de la réponse et la nécessité d'administration de rappels supplémentaires en cas de perte de la séro-protection.*

*Il est recommandé également de maintenir les rappels diphtérie-tétanos polio tous les dix ans y compris chez l'adulte jeune.*

*Par ailleurs, et compte tenu de la possibilité de formes cliniques plus sévères chez les personnes immunodéprimées et d'une immunogénicité diminuée de la vaccination chez ces patients, une prophylaxie par immunoglobulines, antibiotiques ou antiviraux pourra être envisagée dans certaines situations.*

*Enfin, la vaccination de l'entourage de ces patients et des soignants les prenant en charge est particulièrement importante (voir chapitre spécifique).*

### **Vaccination des patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique**

*Dans cette population de patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique, se pose plus particulièrement la question de la tolérance du vaccin et du risque potentiel de poussée de la maladie après vaccination. Ceci explique que la population des patients atteints de maladies systémiques est moins bien vaccinée que la population saine, ce qui est paradoxal.*

*La démarche bénéfique/risque que peuvent adopter praticiens et patients pour arriver à une décision de vaccination la plus informée et pertinente possible, tient compte des informations disponibles dans la littérature médicale.*

*En pratique, les lignes de conduite proposées s'appuient sur trois messages qui peuvent être déduits des données existantes :*

- bien que réduite, l'immunogénicité des vaccins persiste chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur. On ne dispose toutefois d'aucune estimation satisfaisante de l'efficacité clinique des vaccins chez les sujets immunodéprimés ;*
- le risque que se déclenche une poussée de maladie auto-immune ou inflammatoire après une vaccination n'a jamais été confirmé. Ce risque est donc théorique, alors que le risque d'infection est réel, et, bien que non quantifié, supérieur ou au moins égal à celui de la population générale [7-9]. Il est par ailleurs utile de rappeler que l'infection elle-même peut induire une poussée de la maladie auto-immune ou inflammatoire ;*
- les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les sujets recevant un immunosuppresseur, une biothérapie et/ou une corticothérapie (fonction de la dose et de la durée du traitement pour cette dernière (voir infra)*

*Les recommandations qui peuvent être faites pour ces patients sont essentiellement basées sur un accord professionnel (avis d'expert). La multiplicité et la complexité des*

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

*différentes situations possibles (différentes maladies, différents vaccins, différents traitements) font qu'il est impossible de réaliser les études d'immunogénicité, et a fortiori les études d'efficacité clinique, qui permettraient de répondre à toutes les questions posées. Lorsque des études sont disponibles, elles sont habituellement de faible puissance et comportent des biais méthodologiques notables. Elles sont donc d'un faible niveau de preuve scientifique. Toutefois, la convergence et la répétabilité des résultats des études réalisées permettent d'orienter les recommandations qui suivent.*

### **Principes généraux**

**Les vaccins recommandés pour les patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chroniques sont les vaccins du Calendrier vaccinal en vigueur. De plus, sont spécifiquement recommandées, les vaccinations contre la grippe et les infections invasives à pneumocoque.**

**Il est recommandé de mettre à jour les vaccinations le plus tôt possible au cours de la maladie auto-immune, avant la mise en route du traitement immuno-suppresseur si possible, en particulier pour les vaccins vivants atténués qui ne pourront plus être administrés ensuite (vérifier notamment l'hépatite B et le VZV).**

**Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués chez les sujets recevant un traitement immunosuppresseur, une biothérapie et/ou une corticothérapie à dose immuno-suppressive.**

**Le BCG est contre-indiqué dans tous les cas.**

**La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque doit se faire avec le vaccin polysidique conjugué 13-valent selon le schéma adapté à l'âge, suivi de l'administration du vaccin polysodique non conjugué 23-valent (si âge > 2 ans).**

**Le rappel diphtérie-tétanos-poliomyélite doit être réalisé tous les 10 ans.**

*Les pratiques suivantes sont proposées pour la vaccination des personnes atteintes d'une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique, à mettre en place dès le début de leur prise en charge :*

- *Le médecin traitant et le médecin spécialiste sont responsables de la bonne application des recommandations vaccinales chez ces patients.*
- **Vérifier systématiquement le carnet de vaccination** et effectuer les mises à jour nécessaires dès que possible, selon les recommandations du calendrier vaccinal.
- **Vacciner tous les patients contre les infections à pneumocoque** (avec le vaccin polysidique conjugué suivi du vaccin non conjugué) **et contre la grippe saisonnière** (avec le vaccin inactivé injectable, jamais avec le vaccin vivant administré par voie nasale).
- **Les vaccins inactivés** peuvent être administrés sans restriction particulière.

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

- **Les vaccins vivants viraux** (ROR, varicelle et fièvre jaune) font l'objet de contre-indications et de précautions particulières (voir infra). Le BCG est systématiquement contre-indiqué.
- **Avant de vacciner**, s'assurer de la bonne tolérance des vaccinations antérieurement reçues, informer le patient et recueillir son consentement pour la vaccination
- **Après avoir vacciné**, aucun suivi particulier n'est recommandé. Toutefois, si un effet indésirable grave ou inattendu est observé, il doit être déclaré aux services de pharmacovigilance (même s'il ne s'agit que d'une suspicion d'effet indésirable).

### Utilisation des vaccins vivants (ROR, varicelle et fièvre jaune)

- **Avant** l'instauration d'un traitement immunosuppresseur, d'une biothérapie ou d'une corticothérapie à dose immunosuppressive, et si il n'y a pas d'urgence à traiter, prendre le temps d'administrer les vaccins vivants qui ne pourront plus être administrés une fois le traitement instauré :
  - o Au moins six semaines avant l'instauration du traitement  
Proposer la vaccination varicelle en l'absence d'antécédent de varicelle ou en cas d'histoire douteuse si la sérologie est négative. Il faut administrer deux doses à quatre semaines d'intervalle.
  - o Quatre semaines avant l'instauration du traitement (et pas moins de deux semaines avant)  
Mettre à jour la vaccination contre rougeole-oreillons-rubéole selon les recommandations de la population générale.  
Envisager la vaccination contre la fièvre jaune, pour les sujets susceptibles de voyager ultérieurement en zone d'endémie et n'ayant pas été préalablement vaccinés au cours des dix dernières années.
- **Pendant** une corticothérapie, l'administration d'un vaccin vivant est contre-indiquée au-delà des doses et durées suivantes (corticothérapie immunosuppressive) :
  - o Chez l'adulte : 10 mg d'équivalent-prednisone par jour, depuis plus de deux semaines.
  - o Chez l'enfant : 2 mg/kg d'équivalent-prednisone par jour (et au-delà de 20 mg par jour chez les enfants de plus de 10 kg), depuis plus de deux semaines.
  - o **Les « bolus » de corticoïdes contre-indiquent l'administration d'un vaccin vivant durant les trois mois qui suivent.**
- **Après** l'arrêt d'un traitement immunosuppresseur, d'une biothérapie ou d'une corticothérapie à dose immunosuppressive :
  - o Le délai à respecter pour l'administration d'un vaccin vivant est au minimum de trois mois (six mois après un traitement par rituximab).



# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

### **Vaccination de l'entourage familial et des personnels de santé au contact d'un patient immunodéprimé**

*L'entourage des personnes immunodéprimées est une source potentielle de transmission d'agents infectieux par voie aérienne ou cutanée.*

*En raison des incertitudes sur l'efficacité de la vaccination chez les personnes immunodéprimées et de la contre-indication des vaccins vivants chez ces patients, il est fortement recommandé afin de créer un « cercle de protection » de vérifier le statut vaccinal de leur entourage immédiat et de faire les mises à jour nécessaires conformément au calendrier vaccinal en vigueur.*

*L'entourage immédiat est défini comme toute personne vivant sous le même toit ou susceptible d'assurer la garde (assistante maternelle, famille, garde-malade,...) et les personnels de santé susceptibles de les prendre en charge.*

#### **1 - Concernant l'entourage immédiat**

*En plus de cette recommandation générale qui doit s'appliquer avec une vigilance toute particulière dans l'entourage proche des nourrissons immunodéprimés, une recommandation spécifique pour l'entourage immédiat s'applique aux vaccinations contre :*

- la grippe saisonnière en contre-indiquant la vaccination par le vaccin vivant atténué ;*
- la varicelle en l'absence d'antécédents à l'interrogatoire et en cas de sérologie négative. En cas de rash ou d'éruption secondaire à la vaccination contre la varicelle, tout contact avec la personne immunodéprimée doit être évité jusqu'à résolution complète de l'éruption, en raison du risque de transmission du virus vaccinal. [...]*

#### **2 - Concernant le personnel soignant susceptible de prendre en charge des personnes immunodéprimées**

*Cette recommandation générale s'applique particulièrement aux vaccinations contre :*

- la rougeole et par extension les oreillons et la rubéole : 2 doses pour tous les professionnels de santé nés après 1980 selon les recommandations générales, 1 dose pour les professionnels nés avant 1980 sans antécédent de rougeole ou n'ayant pas reçu deux doses de vaccin trivalent ;*
- la coqueluche : une dose de vaccin dTcaP administrée à l'occasion des rappels aux âges de 25, 45 et 65 ans ou lors d'un rattrapage avec un délai minimal de 2 ans par rapport au dernier rappel dTP [...]*
- la grippe saisonnière ;*
- la varicelle : deux doses (espacées de 4 à 8 semaines ou de 6 à 10 semaines selon le vaccin utilisé) pour les personnes sans antécédent de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative. En cas de rash ou d'éruption secondaire à la vaccination contre la varicelle, tout contact avec la personne immunodéprimée doit être évité jusqu'à résolution complète de l'éruption, en raison du risque de transmission du virus vaccinal.*

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

*Pour mémoire, il est conseillé aux personnes vaccinées par le vaccin grippal nasal vivant atténué d'éviter tout contact avec les personnes sévèrement immunodéprimées (greffés de CSH, transplantés d'organes solides, chimiothérapie pour tumeur ou hémopathie maligne).*

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

### Références Question 1

Ahlgren C, Odén A, Torén K, Andersen O. Multiple sclerosis incidence in the era of measles-mumps-rubella mass vaccinations.

Acta Neurol Scand 2009;119:313–20.

Angelo M-G, David M-P, Zima J et al. Pooled analysis of large and long-term safety data from the human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine clinical trial programme.

Pharmacoepidemiol Drug Saf 2014;23:466–79.

Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis.

N Engl J Med. 2001;344:327-32.

Bansil S, Singhal BS, Ahuja GK et al. Multiple sclerosis in India: a case-control study of environmental exposures.

Acta Neurol Scand 1997;95:90-5.

Bardage C, Persson I, Ortqvist A, Bergman U, Ludvigsson JF, Granath F. Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A (H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine: population based cohort study in Stockholm, Sweden.

BMJ 2011;343:d5956.

Chao C, Klein NP, Velicer CM et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine.

J Intern Med 2012;271:193–203.

Confavreux C. Vaccination contre l'hépatite B et sclérose en plaques.

Presse Med 2005;34:1205-8.

Confavreux C, S. Vukusic, T. Arbizu et al. Sclérose en plaques et vaccination contre l'hépatite B chez l'adulte : le point en 2004.

Rev Neurol 2005;161:644-7.

DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA et al. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults.

Arch Neurol. 2003;60:504-9.

Eftekharian MM, Mousavi M, Hormoz MB, Roshanaei G, Mazdeh M. Multiple sclerosis and immunological-related risk factors: results from a case-control study.

Hum Antibodies. 2014;23:31-6.

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B et al. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med.* 2014;275:398– 408.

Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Koné-Paut I et al; PGRx-AD Study Group. Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: Six years of case-referent surveillance. *J Autoimmun.* 2017;79:84-90.

Hernán MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology.* 2004;63:838-42.

Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY et al. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA Neurol.* 2014;71:1506-13.

Lee GM, Greene SK, Weintraub ES et al. H1N1 and seasonal influenza vaccine safety in the vaccine safety datalink project. *Am J Prev Med* 2011;41:121–8.

Madrid-Scheller N, Svanstrom H, Pasternak B et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA.* 2015;313:54–61.

Meggiolaro A, Migliara G, La Torre G. Association between Human Papilloma Virus (HPV) vaccination and risk of Multiple Sclerosis: A systematic review. *Hum Vaccin Immunother* 2018 Jan 15:1-9. [Epub ahead of print]

Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, Tardieu M, Suissa S; KIDSEP study group of the French Neuropaediatric Society. Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. *Brain.* 2007;130:1105-10.

Mikaeloff Y, Caridade G, Suissa S, Tardieu M. Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. *Neurology.* 2009;72:873-80.

Mouchet J, Salvo F, Raschi E et al. Hepatitis B vaccination and the putative risk of central demyelinating diseases - A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2018;36:1548-55.

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

Pekmezovic T, Jarebinski M, Drulovic J. Childhood infections as risk factors for multiple sclerosis: Belgrade case-control study. *Neuroepidemiology* 2004;23:285–8.

Ramagopalan SV, Valdar W, Dymont DA et al; Canadian Collaborative Study Group. Association of infectious mononucleosis with multiple sclerosis. A population-based study. *Neuroepidemiology*. 2009;32:257-62.

Sadovnick AD, Scheifele DW. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. *Lancet*. 2000;355:549-50.

Salvetti M, Pisani A, Bastianello S, Millefiorini E, Buttinelli C, Pozzilli C. Influenza immunization in multiple sclerosis. *Neurology*. 1997;49:1474-5.

Sutton I, Lahoria R, Tan I, Clouston P, Barnett M. CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. *Mult Scler*. 2009;15:116–9.

Touzé E, Gout O, Verdier-Taillefer MH, Lyon-Caen O, Alperovitch A. The first episode of central nervous system demyelination and hepatitis B virus vaccination. *Rev Neurol*. 2000;156:242-6.

Touzé E, Fourrier A, Rue-Fenouche C et al. Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: a case-control study. *Neuroepidemiology*. 2002;21:180-6.

Willame C, Rosillon D, Zima J et al. Risk of new onset autoimmune disease in 9- to 25-year-old women exposed to human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in the United Kingdom. *Hum Vaccines Immunother* 2016;12:2862–71.

Zilber N, Kahana E. Risk factors for multiple sclerosis: a case-control study in Israel. *Acta Neurol Scand* 1996;94:395-403.

Zipp F, Weil JG, Einhäupl KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nat Med*. 1999;5:964-5.

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

Zorzon M, Zivadinov R, Nasuelli D et al. Risk factors of multiple sclerosis: a case-control study.

Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol 2003;24:242–7.

### Références Question 2

Auriel E, Gadoth A, Regev K, Karni A. Seasonal and H1N1v influenza vaccines in MS: safety and compliance.

J Neurol Sci 2012;314:102–3.

Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdes V, Vukusic S, for the Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis.

N Engl J Med 2001; 344:319–26.

Farez MF, Ysraelit MC, Fiol M, Correale J. H1N1 vaccination does not increase risk of relapse in multiple sclerosis: a self-controlled case-series study.

Mult Scler 2012;18:254–6.

Farez MF, Correale J. Yellow fever vaccination and increased relapse rate in travelers with multiple sclerosis.

Arch Neurol 2011;68:1267–71.

McNicholas N, Chataway J. Relapse risk in patients with multiple sclerosis after H1N1 vaccination, with or without seasonal influenza vaccination.

J Neurol 2011;258:1545–7.

Miller AE, Morgante LA, Buchwald LY et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of influenza immunization in multiple sclerosis.

Neurology 1997;48:312–4.

Mokhtarian F, Shirazian D, Morgante L, Miller A, Grob D, Lichstein E. Influenza virus vaccination of patients with multiple sclerosis.

Mult Scler 1997;3:243–7.

Ristori G, Buzzi MG, Sabatini U et al. Use of Bacille Calmette-Guèrin (BCG) in multiple sclerosis.

Neurology 1999;53:1588–9.

Ristori G, Romano S, Cannoni S et al. Effects of Bacille Calmette-Guerin after the first demyelinating event in the CNS.

Neurology 2014;82:41–8.

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

Salvetti M, Pisani A, Bastianello S, Millefiorini E, Buttinelli C, Pozzilli C. Influenza immunization in multiple sclerosis. *Neurology*. 1997;49:1474-5.

### Références Question 3

Baumhackl U, Franta C, Retzl J, Salomonowitz E, Eder G. A controlled trial of tick-borne encephalitis vaccination in patients with multiple sclerosis. *Vaccine* 2003;21 Suppl 1:S56-61.

Mokhtarian F, Shirazian D, Morgante L, Miller A, Grob D, Lichstein E. Influenza virus vaccination of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 1997;3:243-7.

Moriabadi NF, Niewiesk S, Kruse N et al. Influenza vaccination in MS: absence of T-cell response against white matter proteins. *Neurology* 2001;56:938-43.

Olberg HK, Cox RJ, Nostbakken JK et al, Immunotherapies influence the influenza vaccination response in multiple sclerosis patients: an explorative study. *Mult Scler* 2014;20:1074-80.

Olberg HK, Eide GE, Coxe RJ et al. Antibody response to seasonal influenza vaccination in patients with multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy. *Eur J Neurol* 2018;25:527-34.

Ross R, Dawood M, Cheang M, Nicolle LE. Antibody response in seropositive multiple sclerosis patients vaccinated with attenuated live varicella zoster virus. *Can J Infect Dis J Can Mal Infect* 1996; 7:303-6.

### Références Question 4

Bar-Or A, Freedman MS, Kremenchutzky M et al. Teriflunomide effect on immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2013;81:552-8.

Bar-Or A, Wiendl H, Miller B et al. Randomized study of teriflunomide effects on immune responses to neoantigen and recall antigens. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e70.

Boulton C, Meiser K, David OJ, Smouder R. Pharmacodynamic effects of steady-state fingolimod on antibody response in healthy volunteers : a 4-week, randomized, placebo-controlled, parallel-group, multiple-dose study.

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

J Clin Pharmacol 2012;52:1879-90.

Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018. Ministère de la Santé  
[http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinations\\_2018.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf)

Chu CS, Boyer JD, Jawad A, McDonald K, Rogers WT, Luning Prak ET, Sullivan KE., Immunologic consequences of chemotherapy for ovarian cancer: impaired responses to the influenza vaccine. Vaccine. 2013 Nov 4;31(46):5435-42.

Club Rhumatismes et inflammations (CRI). Fiches pratiques et recommandations:  
[www.cri-net.com/](http://www.cri-net.com/)

European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2012;57:167-85.

Haut Conseil de la santé publique. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques : recommandations (rapport)  
<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>

Johnson KP. Glatiramer acetate and the glatiramoid class of immunomodulator drugs in multiple sclerosis: an update. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2010 May; 6(5):643-60].

Kappos L, Mehling M, Arroyo R et al. Randomized trial of vaccination in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. Neurology 2015;84:872-9.

Kaufman M, Pardo G, Rossman H, Sweetser MT, Forrestal F, Duda P. Natalizumab treatment shows no clinically meaningful effects on immunization responses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurol Sci 2014;341:22-7.

Koerner I, Kochs. Protective role of beta interferon in host defense against influenza A virus. J Virol 2007;81:2025-30.

Loebermann M, Winkelmann A, Hartung HP, Hengel H, Reisinger EC, Zettl UK. Vaccination against infection in patients with multiple sclerosis. Nat Rev Neurol 2012;8:143-51.

Madsen C. The innovative development in interferon beta treatments of relapsing-remitting multiple sclerosis Brain Behav. 2017 Jun;7(6):e00696



# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

Mc Carthy CL, Tuohy O, Compston A, Kumararam D, Coles A, Jones J. Immune competence after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 2013;81:872-6.

Mehling M, Hilbert P, Fritz S et al., Antigen-specific adaptative immune responses in fingolimod treated multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2011;69:408-13.

Mehling M, Fritz S, Hafner P et al., Preserved antigen specific immune response in patients with multiple sclerosis responding to IFNbeta-therapy. *PLoS One* 2013;8:e78532.

Metze C, Winkelmann A, Loebermann M et al. Immunogenicity and predictors of response to a single dose trivalent seasonal influenza vaccine in multiple sclerosis patients receiving disease-modifying therapies. *CNS Neurosci Ther* 2018; 1-10.

Morel J, Guillaume S, Mallick A et al. Vaccinations in adults with chronic inflammatory joint disease: Immunization schedule and recommendations for patients taking synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Joint Bone Spine* 2016; 83:135-141.

Olberg HK, Cox RJ, Nostbakken JK et al, Immunotherapies influence the influenza vaccination response in multiple sclerosis patients: an explorative study. *Mult Scler* 2014;20:1074-80.

Olberg HK, Eide GE, Cox RJ et al. Antibody response to seasonal influenza vaccination in patients with multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy. *Eur J Neurol* 2018;25:527-34.

Proietti E, Bracci L, Puzelli S et al. Type I IFN as a natural adjuvant for a protective immune response: lessons from the influenza vaccine model. *J Immunol* 2002;169:375-83.

Schwid SR, Decker MD, Lopez-Bresnahan M. Immune response to influenza vaccine is maintained in patients with multiple sclerosis receiving interferon beta-1-a. *Neurology* 2005;65:1964-66.

Stokmaier D, Winthrop K, Chognot C et al. Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis. *American Academy of Neurology* 2018. MS therapeutics ad clinical research. S36.002. 25 April 2018.

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

Vagberg M, Kumlin U, Svenningsson A. Humoral immune response to influenza vaccine in natalizumab treated MS patients. *Neurol Res* 2012;34:730-3.

Von Hehn C, Howard J, Liu S et al. Immune response to vaccines is maintained in patients treated with dimethylfumarate. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2017;5:e409.

Yoo JK, Baker DP, Fish EN. Interferon- $\beta$  modulates type 1 immunity during influenza virus infection. *Antiviral Res* 2010;88:64-71.

### Références Question 5

Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018. Janvier 2018. [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinations\\_2018.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf)

CRI-net.com; <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-recommandations/dernieres-mises-a-jour>

European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2012;57:167-85.

Rutschmann OT, McCrory DC, Matchar DB; Immunization Panel of the Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. Immunization and MS: a summary of published evidence and recommendations. *Neurology* 2002;59:1837-43.

Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. Haut Conseil de la Santé Publique. Décembre 2014 <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>

Van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, et al. Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. (EULAR). *Autoimmun Rev* 2011;10:341-52.

Vinogradova Y, Hippisley-Cox J, Coupland C. Identification of new risk factors for pneumonia: population-based case-control study.

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

## « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse des groupes de lecture

C Lebrun-Frenay, S Vukusic

pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

---

Br J Gen Pract 2009;59:e329-38.

Wong PKK, Bagga H, Barrett C et al. A practical approach to vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases in Australia.

Intern Med J 2017;47:491-500.