

# Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques « Vaccinations et sclérose en plaques »

Document de synthèse de mise à jour 2024  
C Lebrun-Frenay, S Vukusic  
Pour le Groupe Français des Recommandations Vaccins et SEP FRANCE4MS

C Lebrun-Frenay, Clarisse Carra-Dallière, Celine Louapre, Caroline Papeix, Valerie Pourcher, Xavier Moisset, Emmanuelle le page, Emmanuelle Leray, Mikael Cohen, Sandra Vukusic, pour le groupe F4MS-SFSEP.

## CONTEXTE

La SFSEP a initié un travail de recommandations en 2017 qui a été présenté aux Journées de Neurologie de Langue Française à Lille en avril 2019 dont les conclusions résumées ont été communiquées et permettent d'accompagner la prise en charge des neurologues au quotidien (*Lebrun & Vukusic, 2019*). L'arrivée de nouvelles molécules thérapeutiques dans la SEP et l'évolution des recommandations en population générale justifiaient la mise à jour des pratiques. La SFSEP, en collaboration avec les autres sociétés savantes et les associations de patients, a également communiqué régulièrement pendant la pandémie pour accompagner le parcours de soins des patients ayant une SEP ou maladie apparentée dans le contexte d'infection ou de vaccination contre le COVID (*SFSEP.org*). Toutes les initiatives locales, régionales ou nationales qui favoriseront la diffusion des informations sur les vaccinations doivent être soutenues. Il est important d'affirmer à nouveau l'importance de la vaccination contre le SARS-COV2, la grippe saisonnière et la mise à jour du calendrier vaccinal en général, parmi les professionnels de santé, le grand public, et nos patients quel que soit leur traitement de fond. L'ensemble des recommandations de la SFSEP est également disponible sur une application SFSEP sur interface iOS et Android.

## METHODOLOGIE

Le choix méthodologique de formuler des recommandations par consensus formalisé (RAND) selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé est identique aux premières recommandations vaccinales de la SFSEP (*Lebrun & Vukusic, 2019*). Les recommandations proposées sont classées en grade A, B ou C. La liste des professionnels de santé participants est détaillée dans la *table 1*.

### **Table 1: Liste des participants de la mise à jour des recommandations 2024**

**Coordinatrices:** C Lebrun-Frenay et S Vukusic

**Rédacteurs:** Clarisse Carra-Dallière (Montpellier), M Cohen (Nice), Emmanuelle Le page (Rennes), E Leray (Rennes), Celine Louapre (Paris), X Moisset (Clermont-Ferrand), Caroline Papeix (Paris), V Pourcher (Paris).

**Cotateurs:** G Androdias (Lyon), Xavier Ayrygnac (Montpellier), C Bensa (Paris), Bruno Brochet (Bordeaux), K Bigaut (Strasbourg), D Biotti (Toulouse), M Boudon de la Motte (Paris), P Branger

(Caen), O Casez (Grenoble), J Ciron (Toulouse), N Collongues (Strasbourg), Nathalie Derache (Caen), G Defer (Caen), Jérôme de Seze (Strasbourg), C Donzé (Lomme), F Durand-Dubief (Lyon), A Fromont (Dijon), A Gueguen (Paris), AM Guennoc (Tours), B Hebant (Rouen), L Kremer (Strasbourg), A Kwiatkowski (Lomme), Pierre Labauge (Montpellier), J Lannoy (Lens), E Maillart (Paris), E Manchon (Gonesse), G Mathey (Nancy), Claude Mekies (Toulouse), Audrey Rico-Lamy (Marseille), Julie Pique (Lyon), E Planque (Epinal), C Prunis (nancy), Thomas Roux (Paris), Eric Thouvenot (Nimes), S Wiertlevsly (Nantes), Helene Zephir (Lille).

**Coordination Q1 & Q2: Caroline Papeix, Emmanuelle Leray, Emmanuelle Lepage, Xavier Moisset**

**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, le SARS-Cov2 et le papillomavirus humain (grade B).**

---

### **Argumentaire Question 1 :**

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

Il n'y a pas eu depuis 2016 de nouvelles données sur des cohortes générales de personnes vaccinées.

#### **Hépatite B**

Mouchet et al (2019) ont publié une analyse des cas de SEP déclarés auprès de la pharmacovigilance en France entre 1984 et 2000. Sur la période, 26 401 496 millions de personnes ont été vaccinées contre l'hépatite B. Le nombre attendu de cas de SEP était estimé à 1200 [1132-1268] alors que le nombre de cas rapportés était de seulement 422. Ainsi, même en tenant compte de la sous-déclaration à la pharmacovigilance, cette étude était également en faveur d'une absence de lien entre vaccination VHB et risque de survenue de SEP.

#### **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 est recommandée pour toutes les jeunes filles et les jeunes garçons de 11 à 14 ans, avec rattrapage possible jusqu'à 19 ans révolus. Pour les hommes ayant des relations homosexuelles la vaccination est possible jusqu'à 26 ans. Cette vaccination est recommandée pour prévenir la survenue de cancers associés à l'HPV, plus particulièrement le cancer du col de l'utérus. La vaccination contre le papillomavirus est recommandée chez les garçons comme les filles aux mêmes âges que dans la population générale, avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus. Chez les enfants des deux sexes, candidats à une transplantation d'organe solide, la vaccination peut être initiée dès l'âge de 9 ans.

#### **Influenza**

Pas de nouvelle information

#### **ROR**

Une augmentation du risque de SEP après vaccination contre le ROR combiné ou contre chacun des 3 virus paraît peu probable. Ceci a été récemment retenu comme conclusion d'une revue systématique de littérature Cochrane (Di Pietrantonj 2021) qui portait sur l'efficacité et la sécurité du vaccin ROR chez les enfants. Pour l'aspect safety, 87 études ont été incluses, portant sur un total de 13,232,509 enfants.

### **SARS-Cov-2**

Aucune étude n'a spécifiquement évalué l'association entre cette vaccination et la survenue d'une SEP ou d'un premier épisode démyélinisant du système nerveux central. Seules quelques séries de cas ont été publiées (Havla 2022; Francis 2022; Feizi 2022) et ont rapporté la survenue possible d'un premier événement démyélinisant dans les suites d'une vaccination contre le coronavirus.

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.

Par contre l'étude VaxiRIS qui est une étude observationnelle multicentrique menée sur la cohorte du Consortium RIS au cours de la pandémie a montré que le pourcentage de patients ayant converti vers une SEP cliniquement définie n'était pas influencé par la vaccination (6.7% chez les vaccinés vs 8.5% chez les non vaccinés,  $p > 0.9$ ) (Cohen et al., 2023).

### **Autres vaccinations**

La littérature ne comporte pas suffisamment de données pour conclure sur les risques potentiels en lien avec les autres 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. La vaccination par le BCG (1 dose) fait d'ailleurs actuellement l'objet d'un essai thérapeutique randomisé en double aveugle versus placebo dans l'indication des RIS dans l'hypothèse d'un effet préventif d'évolution (NCT03888924) (Amato et al., 2022), motivé par des résultats encourageants dans l'indication de SEP précoce et syndrome cliniquement isolé (Ristori et al., 1999 and 2014, Paolillo et al., 2003).

## **Références Question 1**

Amato MP, De Stefano N, Inglese M, et al. Secondary Prevention in Radiologically Isolated Syndromes and Prodromal Stages of Multiple Sclerosis. *Front. Neurol.* 13:787160. doi: 10.3389/fneur.2022.787160

Mikael Cohen , Océane Thommel Rocchi, Aksel Siva , et al. Impact of COVID-19 vaccination or infection on disease activity in a radiologically isolated syndrome cohort: The VaxiRIS study. *Multiple Sclerosis Journal* 1–8 DOI: 10.1177/13524585231179669

Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, Debalini MG, Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children . *Cochrane Database Syst Rev* 2021 Nov 22;11(11):CD004407. doi: 10.1002/14651858.CD004407.pub5.

Grimaldi-Bensouda L, Papeix C, Hamon Y, Benichou J, Abenheim L Association between vaccination and the risk of central demyelination: results from a case-referent study. *J Neurol.* 2023 Jun 23. doi: 10.1007/s00415-023-11822-y

Mouchet J, Bégau B. Hepatitis B vaccination and central demyelination - History, description and observed/expected analyses of 624 cases reported to the French pharmacovigilance over a 20-year period. *Vaccine.* 2019 Apr 3;37(15):2142-2148. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.02.046.

Paolillo A, Buzzi MG, Giugni E, Sabatini U, Bastianello S, Pozzilli C, et al. The effect of Bacille Calmette-Guérin on the evolution of new enhancing lesions to hypointense T1 lesions in relapsing remitting MS. *J Neurol.* (2003) 250:247–8. doi: 10.1007/s00415-003-0967-6

Ristori G, Buzzi MG, Sabatini U, Giugni E, Bastianello S, Viselli F, et al. Use of Bacille Calmette-Guèrin (BCG) in multiple sclerosis. *Neurology.* (1999) 53:1588–9. doi:10.1212/WNL.53.7.1588

Ristori G, Romano S, Cannoni S, Visconti A, Tinelli E, Mendozzi L, et al. Effects of Bacille Calmette-Guerin after the first demyelinating event in the CNS. *Neurology.* (2014) 82:41–8. doi: 10.1212/01.wnl.0000438216.93319.ab

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

ENFANTS Immunodéprimés : calendrier vaccinal 2023.

## **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 A).**

**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.**

### **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**

Pas de mise à jour

#### **Hépatite B**

Pas de mise à jour

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

Pas de mise à jour

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

Pas de mise à jour

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

Pas de mise à jour

#### **Fièvre jaune**

Trois études concernent la vaccination contre la fièvre jaune (Papeix 2020, Huttner 2020, Farez 2011). Une étude observationnelle exposé/non-exposé française (Papeix et al.) portant sur 128 patients suivis pour une SEP RR (32 exposés et 96 non exposés à la vaccination contre la fièvre jaune) a montré que le taux annualisé de poussées (TAP) un an après la vaccination contre la fièvre jaune ne différait pas entre les sujets exposés : 0,219 (0,420) et les sujets non exposés : 0,208 (0,521) ( $p = 0,92$ ). Le délai avant la première poussée n'était pas différent entre les groupes (HR ajusté = 1,33 ; 95 % (IC) = 0,53-3,30,  $p = 0,54$ ). Une aggravation du score EDSS est survenue chez 5 sujets exposés (15,6 %) et 13 sujets non exposés (13,5 %) au cours de la première année après le traitement par le vaccin contre la fièvre jaune ( $p = 0,77$ ).

Ces résultats sont cohérents avec ceux d'une étude observationnelle sans groupe témoin incluant un groupe hétérogène de 23 patients SEP RR ou PP vaccinés contre la fièvre jaune (Hunter et al) et qui n'a pas observé d'augmentation du taux de poussée après l'administration de la vaccination

Les résultats de ces deux études diffèrent des données rapportées par Farez et Correale, issues d'une petite série de sept patients. Dans cette étude sans groupe contrôlé, le taux de poussée annualisé pendant la période à risque (de la semaine 1 à la semaine 5) était 12 fois plus élevé que pendant le reste de la première année.

L'analyse des résultats de ces trois études suggère que l'YFV ne modifie pas l'évolution du RR-MS.

On rappelle que, s'agissant d'un vaccin vivant atténué, il est contre-indiqué avec les traitements de fond ayant une action immunosuppressive.

### **SARS-Cov2**

Une revue systématique avec méta-analyse, portant sur près de 15 000 patients n'a pas mis en évidence de surrisque de poussée dans les suites de la vaccination (DOI: 10.1177/13524585221150881).

Une étude très large réalisée à partir de la base de remboursement des soins en France a évalué le risque de survenue d'une poussée dans les suites d'une vaccination contre le coronavirus (Moisset, Leray et al, soumis). Plus de 100 000 patients ont été exposés à plus de 250 000 doses vaccinales. L'analyse globale ne montre aucune augmentation du risque de poussée dans les suites de la vaccination, quel que soit le type de vaccin utilisé (Incidence Rate Ratio IRR = 0.97 [0.91–1.03], p=0.30). Ce résultat a été confirmé dans différents sous-groupes constitués selon l'âge, la durée d'évolution de la SEP et l'utilisation d'un traitement de fond. Il est à noter l'existence d'une augmentation du risque de poussée après la dose de rappel (3<sup>e</sup> dose) chez les patients présentant préalablement une forte activité inflammatoire ( $\geq 2$  poussées dans les 2 années précédant la vaccination), avec un IRR = 1.39 [1.08–1.80], en particulier chez les patients non traités.

Ces résultats montrent donc qu'il n'existe pas de surrisque de poussée dans les suites d'une vaccination contre le coronavirus. Cependant, un surrisque ne peut pas être totalement exclu chez les patients avec une activité inflammatoire importante (taux annualisé de poussée  $\geq 1$ ). Il est donc préférable chez ces patients de contrôler l'activité inflammatoire de la maladie grâce à la mise en place d'un traitement de fond, avant de les vacciner.

### **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.

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.

## **Références Question 2**

Farez MF, Correale J. Yellow fever vaccination and increased relapse rate in travelers with multiple sclerosis. Arch Neurol 2011;68:1267–71.

Huttner A, Eperon G, Lascano AM, et al. Risk of MS relapse after yellow fever vaccination: A self-controlled case series. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020; 7(4): e726.

Moisset, Leray, soumis.

Papeix C, Mazoyer J, Maillart E, Bensa C, Dubessy AL, Goujoin C, Launay O, Lebrun-Frenay C et al. Multiple sclerosis: is there a risk of worsening after yellow fever vaccination ? Mult Scler 2021; 27( 14) 2280-2283

Stefanou MI, Palaiodimou L, Theodorou A, et al Safety of COVID-19 vaccines in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Mult Scler. 2023 Apr;29(4-5):585-594. doi: 10.1177/13524585221150881. Epub 2023 Feb 1. PMID: 36722184; PMCID: PMC9895285.

**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) et pour les vaccins dirigés contre le SARS-CoV-2 (grade B). Aucune étude n'est disponible pour les vaccins vivants atténués.**

### Argumentaire Question 3

Les études évaluant l'efficacité biologique des différents vaccins dirigés contre le SARS-CoV-2 chez les patients avec SEP sont nombreuses (>200 au 31/08/2023). Parmi ces études, plus d'une dizaine ont inclus et suivi biologiquement des patients avec SEP sans traitement de fond et des sujets sains. Quel que soit le type de vaccin dirigé contre le SARS-CoV-2, l'efficacité vaccinale humorale était parfaitement comparable entre les patients avec SEP sans traitement de fond et les sujets sains. Les données concernant l'immunité cellulaire post-vaccinale sont plus rares. Une étude (Sabatino et al, 2022) a évalué la réponse cellulaire CD4+ et CD8+ spécifique du SARS-CoV-2, il n'y avait pas de différence entre les patients avec SEP sans traitement de fond et les sujets sains.

COVID				
Etude	Pays	Design	Définition des cas/exposition	Résultats principaux
Achiron et al, 2021 <i>Therapeutic Advances in Neurological Disorders</i>	Israël	Etude de cohorte	32 patients avec SEP sans traitement de fond 47 sujets sains Dosage IgG anti SARS-CoV-2 à baseline et 1 mois après la 2 <sup>ème</sup> dose du BNT162b2	Pas de différence sur le taux d'IgG anti SARS-CoV-2 entre les patients SEP non traités et les sujets sains
Ali et al, 2021 <i>Vaccine</i>	USA	Etude de cohorte	13 patients avec SEP sans traitement de fond 7 sujets sains 2 injections de vaccin ARNm (Pfizer ou Moderna) Dosage IgG anti-S à baseline et 3 semaines après la 2 <sup>ème</sup> injection	Séropositivité anti S = 100% chez les patients SEP sans ttt et les sujets sains

Brill et al, 2021 <i>JAMA Neurol</i>	Israël	Etude de cohorte	23 patients avec SEP sans traitement de fond 40 sujets sains 2 injections de BNT162b Ig anti RBD et anti-S 2 à 4 semaines après la 2 <sup>ème</sup> injection	Pas de différence dans le titre des IgG anti S et anti RBD entre patients avec SEP sans ttt et sujets sains
Sabatino et al, 2022 <i>JCI Insight</i>	USA	Etude de cohorte	9 patients avec SEP sans traitement de fond 13 sujets sains Tout type de vaccin contre le SARS-CoV-2 IgG anti S, anti RBD Réponse cellulaire anti S CD4+/CD8+	Pas de différence concernant réponse humorale et cellulaire des vaccins contre le SARS-CoV-2 entre les patients avec SEP sans ttt et les sujets sains
Bsteh et al, 2022 <i>Eur J Neurol</i>	Autriche	Etude de cohorte	116 sujets sains 91 patients avec SEP sans ttt Tout type de vaccin SARS-CoV-2 Dosage d'Ac à 3 mois de la fin de la primovaccination	Pas de différence dans le titre des Ac anti SARS-CoV-2 à 3 mois de la vaccination entre les patients avec SEP sans ttt et les sujets sains
Schraad et al, 2023 <i>EBioMedicine</i>	Allemagne	Etude de cohorte	101 sujets sains 32 patients avec SEP sans ttt Tout type de vaccin, jusqu'à 4 doses IgG anti S	Pas de différence dans le titre des Ac anti SARS-CoV-2 entre les patients avec SEP sans ttt et les sujets sains

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.

### Références Question 3

Achiron A, Mandel M, Dreyer-Alster S, Harari G, Magalashvili D, Sonis P, Dolev M, Menascu S, Flechter S, Falb R, Gurevich M. Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with multiple sclerosis treated with high-efficacy disease-modifying therapies. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021 Apr 22;14:17562864211012835. doi: 10.1177/17562864211012835. PMID: 34035836; PMCID: PMC8072850.

Ali A, Dwyer D, Wu Q, Wang Q, Dowling CA, Fox DA, Khanna D, Poland GA, Mao-Draayer Y. Characterization of humoral response to COVID mRNA vaccines in multiple sclerosis patients on disease modifying therapies. *Vaccine.* 2021 Oct 1;39(41):6111-6116. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.08.078. Epub 2021 Sep 2. PMID: 34483021; PMCID: PMC8411370.

Brill L, Rechtman A, Zveik O, Haham N, Oiknine-Djian E, Wolf DG, Levin N, Raposo C, Vaknin-Dembinsky A. Humoral and T-Cell Response to SARS-CoV-2 Vaccination in Patients With Multiple Sclerosis Treated With Ocrelizumab. *JAMA Neurol.* 2021 Dec 1;78(12):1510-1514. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.3599. PMID: 34554197; PMCID: PMC8461553.

Sabatino JJ Jr, Mittl K, Rowles WM, McPolin K, Rajan JV, Laurie MT, Zamecnik CR, Dandekar R, Alvarenga BD, Loudermilk RP, Gerungan C, Spencer CM, Sagan SA, Augusto DG, Alexander JR, DeRisi JL, Hollenbach JA, Wilson MR, Zamvil SS, Bove R. Multiple sclerosis therapies differentially affect SARS-CoV-2 vaccine-induced antibody and T cell immunity and function. *JCI Insight*. 2022 Feb 22;7(4):e156978. doi: 10.1172/jci.insight.156978. PMID: 35030101; PMCID: PMC8876469.

Bsteh G, Hegen H, Traxler G, Krajnc N, Leutmezer F, Di Pauli F, Kornek B, Rommer P, Zulehner G, Dürauer S, Bauer A, Kratzwald S, Klotz S, Winklehner M, Deisenhammer F, Guger M, Höftberger R, Berger T. Comparing humoral immune response to SARS-CoV2 vaccines in people with multiple sclerosis and healthy controls: An Austrian prospective multicenter cohort study. *Eur J Neurol*. 2022 May;29(5):1538-1544. doi: 10.1111/ene.15265. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35102646; PMCID: PMC9305190.

Schraad M, Uphaus T, Runkel S, Hitzler W, Bittner S, Zipp F. Predictors for insufficient SARS-CoV-2 vaccination response upon treatment in multiple sclerosis. *EBioMedicine*. 2023 Jan;87:104411. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104411. Epub 2022 Dec 17. PMID: 36535106; PMCID: PMC9758504.

**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). La réponse vaccinale contre le SARS-CoV-2 des patients traités par interféron bêta n'est pas diminuée en comparaison aux patients ayant une SEP non traités (grade B). 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). La réponse vaccinale contre le SARS-CoV-2 des patients traités par acétate de glatiramère n'est pas diminuée en comparaison aux patients ayant une SEP non traités (grade B). Les autres vaccins n'ont pas été étudiés.

### **4c. Diméthylfumarate et Diroximel fumarate**

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). La réponse vaccinale contre le SARS-CoV-2 des patients traités par diméthylfumarate n'est pas diminuée en comparaison aux patients ayant une SEP non traités (grade B).

Il n'existe pas de donnée spécifique avec le diroximel fumarate. Il n'est pas attendu de diminution de la réponse vaccinale par un effet de classe (recommandations d'experts).

Il n'existe pas de données sur la réponse vaccinale chez les patients lymphopéniques dans cette classe thérapeutique.

### **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). La réponse vaccinale contre le SARS-CoV-2 des patients traités par tériflunomide n'est pas diminuée en comparaison aux patients ayant une SEP non traités (grade B). Les autres vaccins n'ont pas été étudiés.

### **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).

#### **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). La réponse vaccinale contre le SARS-CoV-2 des patients traités par natalizumab n'est pas diminuée en comparaison aux patients ayant une SEP non traités (grade B). Les autres vaccins n'ont pas été étudiés. Le rapport bénéfice/risque des VVA chez les patients traités doit être discuté de façon multidisciplinaire au cas par cas (recommandation d'experts).

#### **4g. Fingolimod, Ponesimod, et autres modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate**

La réponse vaccinale des patients traités par fingolimod est diminuée en comparaison aux contrôles sains, aux SEP non traitées et traitées par interféron bêta (grade B).

La réponse vaccinale des patients traités par siponimod est conservée contre le pneumocoque mais diminuée contre la grippe (grade B).

Aucun vaccin n'a été étudié chez les patients atteints de SEP traité par ponesimod ou ozanimod. Une diminution de la réponse vaccinale est attendue en raison d'un effet classe (recommandation d'experts).

#### **4h. Alemtuzumab**

Les données sont insuffisantes pour étudier la réponse vaccinale des patients traités par alemtuzumab. La réponse vaccinale contre le SARS-CoV-2 des patients traités par alemtuzumab n'est pas diminuée en comparaison aux patients ayant une SEP non traités (grade B)

#### **4i. Ocrelizumab, Ofatumumab et autres Anti-CD20**

La réponse vaccinale des patients traités par ocrélizumab est efficace mais diminuée pour le tétanos, le pneumocoque et la grippe en comparaison aux SEP non traitées et traitées par interféron bêta (grade B).

La réponse vaccinale contre le VHB des patients traités par ocrelizumab est diminuée en comparaison aux patients ayant une SEP non traités (grade B). La réponse humorale vaccinale des patients traités par ofatumumab est diminuée pour le SARS-CoV2 (grade B).

La réponse vaccinale contre le SARS-CoV-2 des patients traités par rituximab est diminuée en comparaison aux sujets sains et aux patients ayant une SEP non traités (grade B).

Sous anti-CD20, une injection vaccinale supplémentaire lors de la primovaccination du SARS-CoV-2 augmente l'efficacité vaccinale (grade C).

#### **4j. Cladribine**

La réponse vaccinale contre la grippe (grade C) et le SARS-CoV-2 des patients traités par cladribine n'est pas diminuée en comparaison aux patients ayant une SEP non traitée (grade B).

#### **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**

**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).**

### **Argumentaire Question 4**

**Interférons bêta** : pas de nouvel élément hormis les données concernant le vaccin anti-SARS-CoV2 (données groupées en fin d'argumentaire).

**Acétate de glatiramère (AG)** : pas de nouvel élément hormis les données concernant le vaccin anti-SARS-CoV2 (données groupées en fin d'argumentaire).

**Tériflunomide** : pas de nouvel élément hormis les données concernant le vaccin anti-SARS-CoV2 (données groupées en fin d'argumentaire).

**Diméthylfumarate** : pas de nouvel élément hormis les données concernant le vaccin anti-SARS-CoV2 (données groupées en fin d'argumentaire).

Il n'existe pas de donnée spécifique avec le diroximel fumarate (aucune étude spécifique)

**Natalizumab** : Le rapport bénéfice risque des vaccins vivants atténués doit être discuté de façon multidisciplinaire car il n'y a pas de données spécifiques chez les patients traités par NTZ.

### **Fingolimod et autres modulateurs des récepteurs sphingosine 1 Phosphate.**

Fingolimod: pas de nouvelles données.

Siponimod: La réponse vaccinale des patients traités par siponimod est conservée contre le pneumocoque mais diminuée contre la grippe (niveau B). Il est conseillé d'appliquer les recommandations vaccinales pour les patients immunodéprimés.

Les réponses au vaccin contre la grippe saisonnière et contre le pneumocoque ont été étudiées chez des sujets sains traités par siponimod versus placebo (Ufer 2017). Il s'agit

d'un essai prospectif randomisé ayant inclus 120 sujets sains répartis en 4 groupes (3 groupes de sujets traités par siponimod, un groupe de sujets ayant reçu un placebo). Parmi les 3 groupes de sujets traités, plusieurs modalités de traitement ont été réalisées : groupe « siponimod arrêté » (arrêt siponimod 7 jours avant la vaccination), groupe « concomittant » (poursuite du siponimod au cours de la vaccination) et groupe « interrompu » (suspension du siponimod 10 jours avant jusqu'à 14 jours après la vaccination). Les durées d'interruption du siponimod ont été calculées sur le délai théorique de 7 à 10 jours de recirculation des lymphocytes après interruption du siponimod.

Chaque personne recevait le vaccin contre la grippe saisonnière et le vaccin anti-pneumococcique (23 valences). Des prélèvements sanguins étaient réalisés à baseline et à plusieurs reprises après vaccination. Au 28<sup>ème</sup> jour de la vaccination, plus de 90% des sujets de chaque groupe étaient répondeurs au vaccin anti-pneumococcique avec une augmentation > à 2 du taux d'IgG versus baseline. Le taux moyen d'anticorps anti-influenza était similaire dans les groupes placebo, « siponimod arrêté » et « interrompu » mais inférieur dans le groupe « siponimod concomittant ». A J28 de la vaccination, tous les groupes avaient une réponse vaccinale protectrice contre la grippe A (soit > 70% de sujets avec une séroconversion). En revanche, la séroprotection était insuffisante (< 70% de sujets avec une séroconversion) contre la grippe B dans les groupes « siponimod concomittant » et « siponimod interrompu ». En conclusion, cette étude montre une réponse vaccinale conservée contre le pneumocoque et une réponse vaccinale présente contre la grippe, bien que diminuée notamment pour le sérotype B lorsque le vaccin est administrée chez un sujet traité par siponimod (niveau 2).

Aucun vaccin n'a été étudié chez les patients traités par ozanimod ou ponesimod.

Etude	Pays	Design	Définition des cas/exposition	Résultats principaux
Ufer et al., 2017		Niveau 2	Essai prospectif randomisé. 120 sujets sains répartis en 4 groupes (3 groupes traités par siponimod, un groupe sous placebo). Vaccination contre le pneumocoque et la grippe. Parmi les groupes traités : groupe « siponimod arrêté » (arrêt siponimod 7 jours avant la vaccination), groupe « concomittant » (poursuite du siponimod au cours de la vaccination) et groupe « interrompu » (suspension du siponimod 10 jr avant jusqu'à 14 jr après la vaccination)	<b>A J28 de la vaccination, &gt; 90% de sujets de chaque groupe étaient répondeurs au vaccin anti-pneumococcique avec une augmentation &gt; à 2 du taux d'IgG versus baseline.</b>  <b>Tous les groupes avaient une réponse vaccinale protectrice contre la grippe A mais la séroprotection était insuffisante contre la grippe B dans les groupes « siponimod concomittant » et « siponimod interrompu »</b>

**Natalizumab** : pas de nouvel élément hormis les données concernant le vaccin anti-SARS-CoV2 (données groupées en fin d'argumentaire).

**Mitoxantrone**: pas de nouvel élément hormis les données concernant le vaccin anti-SARS-CoV2 (données groupées en fin d'argumentaire).

**Alemtuzumab**: pas de nouvel élément hormis les données concernant le vaccin anti-SARS-CoV2 (données groupées en fin d'argumentaire).

### **Ocrélizumab, ofatumumab, et autres anti CD20:**

#### **Ocrelizumab:**

On dispose d'une seule étude publiée en 2020, l'étude VELOCE (Bar-Or 2020). Il s'agit d'un essai clinique de phase IIIb visant à évaluer la réponse vaccinale 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 71.6% de réponse positive à au moins 5 sérotypes (contre 100% dans le groupe contrôle). Dans le groupe traité par ocrelizumab, la vaccination anti-pneumococcique était réalisée par Pneumovax seul pour la moitié des patients, et par Pneumovax puis Prevenar 4 semaines plus tard pour l'autre moitié des patients. Etonnement, l'ajout de Prevenar n'améliorait pas la réponse vaccinale aux 13 sérotypes communs avec le Pneumovax.

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
-------	------	--------	-------------------------------	----------------------

<b>Bar-Or 2020</b>	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. Dans le groupe ocrelizumab, vaccination anti-pneumococcique par Pneumovax seul pour la moitié des patients, boost par Prevenar 4 semaines plus tard pour l'autre moitié.	<p><b>Ag tétanique</b> Réponse IgG diminuée à 4 et 8 semaines (24.2% versus 60.6% et 23.9% versus 54.5%).</p> <p><b>Ag pneumococciques</b> Réponse diminuée pour tous les sérotypes étudiés à 4 semaines, mais avec 71.6% à ≥ 5 sérotypes (vs 100% dans le groupe contrôle). L'ajout de Prevenar ne majore pas la réponse vaccinale aux 13 sérotypes communs avec le Pneumovax.</p> <p><b>Grippe</b> Séroprotection diminuée, mais entre 55.6% et 80.0% de sujets protégés sous ocrelizumab selon la souche (vs 75 à 97% dans le groupe contrôle)</p> <p><b>Néo-antigène</b> Réponse IgM et IgG diminuée.</p>
--------------------	---------------	--	--	---

**Ofatumumab:** L'agence médicale européenne recommande de réaliser une vaccination avec un vaccin vivant au moins 4 semaines avant l'initiation de l'ofatumumab et de respecter un délai minimal de 2 semaines entre une injection d'ofatumumab et la réalisation d'un vaccin inactivé.

La sécurité de la vaccination et l'efficacité pour générer une réponse humorale après une vaccination durant un traitement par ofatumumab n'ont pas encore été étudiées de manière suffisante. Du fait de la déplétion lymphocytaire B, on suppose que la réponse vaccinale sera probablement diminuée mais des données sont à venir, notamment la sous-étude vaccinale de l'essai ALITHIOS.

On dispose d'une seule étude présentée en poster au congrès européen de sclérose en plaques ECTRIMS en 2022, l'étude KYRIOS (Ziemssen 2022). Il s'agit d'une étude prospective en ouvert visant à évaluer la réponse vaccinale humorale après un vaccin ARN anti-SARS-CoV2 chez des patients ayant une SEP récurrente. La vaccination a été réalisée selon 2 schémas différents : dans le 1<sup>er</sup> groupe de patients (n=14), la vaccination a été réalisée avant le début de l'ofatumumab, dans le second groupe (n=20), elle a été réalisée ≥ 4 semaines après le début du traitement par ofatumumab. Un schéma vaccinal avec 2 doses initiales de vaccin ARNm (délai moyen de 4.8 semaines entre les 2 injections) puis une dose « booster », en moyenne 5.7 mois après la 2<sup>ème</sup> dose a été réalisé. La réponse humorale (taux d'anticorps neutralisants et d'anticorps anti-spike) après les 2 premières

injections vaccinales était présente mais diminuée dans le groupe 2 par rapport au groupe 1. Après la 3<sup>ème</sup> dose « booster », le taux d'anticorps était similaire dans les 2 groupes.

Etude	Pays	Design	Définition des cas/exposition	Résultats principaux
Ziemssen 2022	Allemand	Essai prospectif en ouvert, allemand, multicentrique  Niveau 2	Vaccination par vaccin ARNm contre le SARS-CoV2 dans 2 cohortes : Cohorte 1 (n=14) : vaccination avant le début du traitement par ofatumumab Cohorte 2 (n=20) : vaccination ≥ 4 semaines après le début du traitement par ofatumumab. Schéma en 3 injections (2 doses séparées de 4.8 semaines en moyenne puis dose booster 5.7 mois plus tard en moyenne).	<b>Réponse humorale (taux d'anticorps neutralisants et d'anticorps anti-spike) après les 2 premières injections vaccinales présente mais diminuée dans le groupe 2 par rapport au groupe 1. Après la 3<sup>ème</sup> dose « booster », taux d'anticorps similaire dans les 2 groupes.</b>

**Rituximab:** pas de nouvelles données

#### **Cladribine :**

Il existe peu de données sur l'efficacité des vaccins chez les patients traités par cladribine. Dans l'essai clinique ouvert MAGNIFY-MS (Schiermer 2022), l'analyse de la réponse vaccinale anti-grippale a été réalisée chez 12 patients ayant reçu ce vaccin dans le cadre du soin courant lors de la première année après administration de cladribine. Quatre prélèvements sanguins ont été réalisés : à baseline avant de démarrer la cladribine puis juste avant la vaccination et à deux reprises après la vaccination. La mesure quantitative du taux d'anticorps en réponse à la vaccination anti-grippale a été réalisée par la technique HAI (avec un taux de séroprotection défini > 40). La majorité des patients avaient déjà un taux d'anticorps protecteur avant la vaccination. Neuf des 12 patients ont eu un accroissement ≥ à 2 fois le titre initial d'anticorps et 4 d'entre eux une augmentation ≥ à 4 fois. Le maintien de cette séroprotection a été constatée à la fois chez les patients vaccinés « précocement » (entre 1.5 et 6 mois lors de l'année 1 et entre 1 et 4.5 mois lors de l'année 2 de traitement) ou « tardivement » (entre 8.5 et 10.5 mois lors de l'année 1 de traitement). La séroprotection a été maintenue quel que soit le taux de lymphocytes. De plus, lors de cette étude, les prélèvements sanguins de 3 patients vaccinés contre le VZV avant l'initiation du traitement par cladribine ont été analysés. Le délai entre vaccination et initiation du traitement n'est pas détaillé. Pour les 3 patients, le taux d'anticorps anti-VZV a été maintenu au-delà du seuil protecteur, jusqu'à 6 mois après le traitement par cladribine, quel que soit le taux de lymphocytes des patients.

La deuxième étude, CLOCK-MS dont les résultats ont été présentés au congrès ACTRIMS (*non encore publiés*) (Moiola 2022), est une étude en ouvert, randomisée, multicentrique de phase IV ayant inclus 50 patients ayant une SEP RR ou SP active. Quatre de ces patients ont été inclus dans la « sous-étude vaccinale » et ont reçu le vaccin anti-grippal. Les prélèvements sanguins ont été réalisés dans les 21 jours avant la vaccination et 6 mois après celle-ci. Les données collectées pour 3 de ces 4 patients ont révélé qu'ils atteignaient un titre d'anticorps protecteur contre la grippe 4 semaines après la vaccination. A noter que 2 des 3 patients avaient une lymphopénie (grade 1, 4 mois avant la vaccination pour l'un ; lymphopénie grade 2, 2 mois avant la vaccination pour l'autre).

Etude	Pays	Design	Définition des cas/exposition	Résultats principaux
<b>Schmierer 2022</b>	International	Essai clinique ouvert, multicentrique, phase 4 (MAGNIFY-MS), patients tous traités par cladribine  Niveau 2	12 patients exposés à la cladribine ont reçu un vaccin anti-grippal lors de la 1 <sup>ère</sup> année de traitement.  3 patients exposés à la cladribine avaient reçu une vaccination contre le VZV avant le 1er cycle de traitement (délai inconnu) .	<b>Pour les patients vaccinés contre la grippe lors de la 1<sup>ère</sup> année de traitement par cladribine, tous ont eu une augmentation significative du titre d'anticorps contre la grippe, que la vaccination ait été réalisée précocement (dans les 6 premiers mois après administration de cladribine) ou plus tardivement (mois 8.5-10.5 de l'année 1 de traitement). Les patients vaccinés contre le VZV avant la mise sous cladribine ont tous gardé un titre d'IgG anti-VZV protecteur au cours de l'étude malgré une réduction marquée du taux de lymphocytes après les cycles de cladribine.</b>
<b>Moiola 2022</b>	International	Essai clinique ouvert, multicentrique, phase 4 (CLOCK-MS), patients tous traités par cladribine	4 patients exposés à la cladribine ont reçu un vaccin anti-grippal lors de la 1 <sup>ère</sup> année de traitement. Des prélèvements sanguins ont été collectés pour 3 de ces patients.	<b>Les 3 ont atteint un titre d'anticorps protecteur contre la grippe 4 semaines après la vaccination. A noter que 2 des 3 patients avaient une lymphopénie</b>

**Cyclophosphamide** : pas de nouvel élément pour ce traitement utilisé hors AMM dans la SEP.

**Méthotrexate** : pas de nouvel élément pour ce traitement utilisé hors AMM dans la SEP.

**Azathioprine/mycophénolate** : pas de nouvel élément pour ce traitement utilisé hors AMM dans la SEP.

### **Argumentaire commun COVID pour toutes les molécules**

L'efficacité biologique de la vaccination COVID a été très largement étudiée chez les patients avec SEP, sans traitement de fond et avec les différents traitements de fond.

Une méta-analyse de Gombolay et al. a repris les résultats de 31 études incluant 864 sujets sains et 2203 patients avec SEP. La réponse humorale évaluée par le taux de patients séropositifs était similaire aux sujets sains et > 95% chez les patients non traités, les patients traités par interféron, acétate de glatiramère, dimethylfumarate et diroximel fumarate, cladribine, teriflunomide, natalizumab, alemtuzumab. En revanche, le taux de séroconversion était à 72% chez les patients traités par S1PRM, et 44% chez les patients traités par anti-CD20 (spécifiquement 41% sous ocrelizumab et 60% sous rituximab).

Dans cette même méta analyse, la réponse cellulaire T spécifique du SARS-CoV-2 était diminuée chez les patients sous fingolimod (14% de positivité chez les patients sous fingolimod, versus 70 à 100% sous d'autres traitement de fond y compris anti-CD20 pour les quantiférons SARS-CoV-2 sur les cellules T).

Une autre méta analyse (Wu et al, 2022) incluant 48 études et 6860 patients avec SEP a également montré que seuls les traitements par anti-CD20 et les S1PRM étaient associés à une diminution de la réponse humorale vaccinale (OR du taux de séroconversion par rapport aux patients sans traitement de fond : 0.022 (0.015-0.031) pour les anti CD20 et 0.029 (0.015-0.056) pour les S1PRM), tandis qu'elle était similaire aux patients sans traitements de fond pour les patients traités par interféron, acétate de glatiramère, DMF, teriflunomide, natalizumab, cladribine et alemtuzumab. A noter toutefois que pour l'étude de la réponse vaccinale sous cladribine, les résultats montrent une tendance non significative à une diminution du taux de séroconversion (données issues de 4 études). Comme pour la précédente méta-analyse, les réponses cellulaires T spécifiques du SARS-CoV-2 étaient diminuées chez les patients sous S1PRM, mais pas sous anti-CD20, comparativement aux patients sans traitement de fond.

L'une des plus larges études ayant évalué le titre des anticorps anti Spike après vaccination chez les patients avec SEP est l'étude italienne COVAXIMS. Cette étude de cohorte a inclus 780 patients avec SEP et ayant reçu 2 injections de vaccins COVID à ARNm. Comparés aux patients sans traitement de fond, le titre des anticorps anti-RBD était très significativement diminué chez les patients recevant de l'ocrelizumab, du fingolimod et du rituximab. Le titre des anticorps anti-RBD était similaire entre les patients avec SEP sans traitement de fond (n=87) et les patients traités par acétate de glatiramère (n=38), interféron (n=79), alemtuzumab (n=15), cladribine (n=25), dimethylfumarate (n=114), teriflunomide (n=48), natalizumab (n=100).

Concernant l'efficacité clinique de la vaccination COVID, plusieurs études ont évalué de façon rétrospective le risque de COVID-19 chez les patients vaccinés. Sormani et al ont montré dans le cadre du suivi de 1705 patients vaccinés ayant participé à l'étude COVAXIMS que le risque cumulatif de COVID-19 était plus important chez les patients traités par ocrelizumab, rituximab et fingolimod (3.5 à 7%) que chez les patients sans traitement de fond ou avec d'autres traitements de fond (0 à 2.3%).

L'efficacité biologique du booster montre des résultats similaires à la primovaccination avec une diminution de la réponse humorale au booster chez les patients traités par Ocrelizumab, Rituximab et Fingolimod (Schiavetti et al 2023).

### **Tableau des recommandations spécifiques chez les patients immunodéprimés (Recommandations HCSP)**

	Vaccins contre-indiqués (= vaccins vivants atténué)	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

### **Références Question 4**

Bar-Or A, Calkwood JC, Chognot C et al. Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis: The VELOCE study.

Neurology 2020;95(14):e1999–2008.

Battaglia MA, Salvetti M, Franciotta D, Uccelli A; CovaXiMS study group. Breakthrough SARS-CoV-2 infections after COVID-19 mRNA vaccination in MS patients on disease modifying therapies during the Delta and the Omicron waves in Italy. EBioMedicine. 2022 Jun;80:104042. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104042. Epub 2022 May 5. PMID: 35526306; PMCID: PMC9069178.

Brill L, Rechtman A, Zveik O, Haham N, Oiknine-Djian E, Wolf DG, Levin N, Raposo C, Vaknin-Dembinsky A. Humoral and T-Cell Response to SARS-CoV-2 Vaccination in Patients With Multiple Sclerosis Treated With Ocrelizumab. JAMA Neurol. 2021 Dec 1;78(12):1510-1514. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.3599. PMID: 34554197; PMCID: PMC8461553.

Disanto G, Sacco R, Bernasconi E, Martinetti G, Keller F, Gobbi C, Zecca C. Association of Disease-Modifying Treatment and Anti-CD20 Infusion Timing With Humoral Response to 2 SARS-CoV-2 Vaccines in Patients With Multiple Sclerosis. JAMA Neurol. 2021 Dec 1;78(12):1529-1531. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.3609. PMID: 34554185; PMCID: PMC8461551.

Gadani SP, Reyes-Mantilla M, Jank L, Harris S, Douglas M, Smith MD, Calabresi PA, Mowry EM, Fitzgerald KC, Bhargava P. Discordant humoral and T cell immune responses to SARS-CoV-2 vaccination in people with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy. EBioMedicine. 2021 Nov;73:103636. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103636. Epub 2021 Oct 16. PMID: 34666226; PMCID: PMC8520057.

Gombolay GY, Dutt M, Tyor W. Immune responses to SARS-CoV-2 vaccination in multiple sclerosis: a systematic review/meta-analysis. Ann Clin Transl Neurol. 2022 Aug;9(8):1321-1331. doi: 10.1002/acn3.51628. Epub 2022 Jul 19. PMID: 35852423; PMCID: PMC9349877.

König M, Torgauten HM, Tran TT, Holmøy T, Vaage JT, Lund-Johansen F, Nygaard GO. Immunogenicity and Safety of a Third SARS-CoV-2 Vaccine Dose in Patients With Multiple Sclerosis and Weak Immune Response After COVID-19 Vaccination. JAMA Neurol. 2022 Mar 1;79(3):307-309. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.5109. PMID: 35072702; PMCID: PMC8787678.

Moiola L, Riva A, Nicoletti F et al. Vaccination opportunities in multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets.

Current Neuropharmacology 2022; 20:1811-5

Schiavetti I, Inglese M, Frau J, Signoriello E, Caleri F, Stromillo ML, Ferrò MT, Rilla MT, Gandoglia I, Gazzola P, Bricchetto G, Pasquali L, Grimaldi L, Ulivelli M, Marinelli F, Cordera S, Clerico M, Conte A, Salvetti M, Battaglia MA, Franciotta D, Uccelli A, Sormani MP; CovaXiMS Study Group. Antibody response elicited by the SARS-CoV-2 vaccine booster

in patients with multiple sclerosis: Who gains from it? *Eur J Neurol.* 2023 Aug;30(8):2357-2364. doi: 10.1111/ene.15830. Epub 2023 May 28. PMID: 37154406.

Schmierer K, Wiendl H et al. Varicella zoster virus and influenza vaccine antibody titers in patients from MAGNIFY-MS who were treated with cladribine tablets for highly active relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2022; 28(1#3): 2151-3

Sormani MP, Inglese M, Schiavetti I, et al; CovaXiMS study group on behalf of the Italian Covid-19 Alliance in MS. Effect of SARS-CoV-2 mRNA vaccination in MS patients treated with disease modifying therapies. *EBioMedicine.* 2021 Oct;72:103581. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103581. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34563483; PMCID: PMC8456129.

Sormani MP, Schiavetti I, Inglese M, Carmisciano L, Laroni A, Lapucci C, Visconti V, Serrati C, Gandoglia I, Tassinari T, Perego G, Bricchetto G, Gazzola P, Mannironi A, Stromillo ML, Cordioli C, Landi D, Clerico M, Signoriello E, Cocco E, Frau J, Ferrò MT, Di Sapio A, Pasquali L, Ulivelli M, Marinelli F, Pizzorno M, Callari G, Iodice R, Liberatore G, Caleri F, Repice AM, Cordera S,

Tallantyre EC, Vickaryous N, Anderson V, Asardag AN, Baker D, Bestwick J, Bramhall K, Chance R, Evangelou N, George K, Giovannoni G, Godkin A, Grant L, Harding KE, Hibbert A, Ingram G, Jones M, Kang AS, Loveless S, Moat SJ, Robertson NP, Schmierer K, Scurr MJ, Shah SN, Simmons J, Upcott M, Willis M, Jolles S, Dobson R. COVID-19 Vaccine Response in People with Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 2022 Jan;91(1):89-100. doi: 10.1002/ana.26251. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34687063; PMCID: PMC8652739.

Tortorella C, Aiello A, Gasperini C, Agrati C, Castilletti C, Ruggieri S, Meschi S, Matusali G, Colavita F, Farroni C, Cuzzi G, Cimini E, Tartaglia E, Vanini V, Prosperini L, Haggiag S, Galgani S, Quartuccio ME, Salmi A, Repele F, Altera AMG, Cristofanelli F, D'Abramo A, Bevilacqua N, Corpolongo A, Puro V, Vaia F, Capobianchi MR, Ippolito G, Nicastrì E, Goletti D; INMI COVID-19 Vaccine Study Group. Humoral- and T-Cell-Specific Immune Responses to SARS-CoV-2 mRNA Vaccination in Patients With MS Using Different Disease-Modifying Therapies. *Neurology.* 2022 Feb 1;98(5):e541-e554. doi: 10.1212/WNL.0000000000013108. Epub 2021 Nov 22. PMID: 34810244; PMCID: PMC8826460.

Ufer M, Shakeri-Nejad K, Gardin A et al. Impact of Siponimod on vaccination response in a randomized, placebo-controlled study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2017 ;4(6) :e398

Wu X, Wang L, Shen L, Tang K. Response of COVID-19 vaccination in multiple sclerosis patients following disease-modifying therapies: A meta-analysis. *EBioMedicine.* 2022 Jul;81:104102. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104102. Epub 2022 Jun 24. PMID: 35759920; PMCID: PMC9230320.

Ziemssen T et al. KYRIOS clinical trial : tracking the immune response to SARS-CoV-2 mRNA vaccines in an open-label multicenter study in participants with relapsing multiple sclerosis treated with ofatumumab SC. ECTRIMS 2022. P711

**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).**

**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).**

**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). 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).**

**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).**

**5g. Le rappel de la vaccination anti-SARS-CoV2 est recommandé aux personnes à risque de forme grave de la maladie ainsi que les personnes de leur entourage ou en contact régulier avec elles : les personnes âgées de 65 ans ou plus, les patients ayant une SEP traités par immunosuppresseurs ou ayant un handicap important ainsi que les femmes enceintes (recommandation du Haut Conseil de la Santé Publique).**

**5h. Il est recommandé de ne pas effectuer de vaccin dans le mois après une cure de méthylprednisolone (recommandations d'experts).**

**5i. Il est recommandé de ne pas effectuer de cure de méthylprednisolone dans le mois suivant un vaccin vivant atténué (recommandations d'experts).**

**5j. Il est recommandé avant l'instauration d'un traitement immunosuppresseur:**

**• d'effectuer le vaccin contre la varicelle en l'absence d'antécédent de maladie ou de séropositivité contre le VZV**

**• de vérifier et mettre à jour :**

**-la protection contre l'hépatite B**

**-La protection contre le pneumocoque**

**-dès l'âge de 9 ans, la protection contre l'HPV.**

**5k. Il est recommandé d'effectuer une injection vaccinale supplémentaire contre le SARS-CoV2 lors de la primovaccination pour les patients traités par anti-CD20 (recommandation d'experts).**

**5l. Sous traitement immunosuppresseur, il est recommandé d'effectuer les vaccins contre la grippe saisonnière tous les ans, et contre le SARS-CoV2 deux fois par an.**

## **Argumentaire Question 5**

Concernant le vaccin anti-SARS CoV2, la HAS recommande l'administration d'une **dose de rappel à l'automne 2023 pour les personnes à risque de forme grave de la maladie ainsi que les personnes de leur entourage ou en contact régulier** avec elles (dont les professionnels des secteurs sanitaire et médicosocial) : **les personnes atteintes de certaines comorbidités quel que soit leur âge, les personnes âgées de 65 ans et plus ainsi que les femmes enceintes.**

En complément, parce que leur protection vaccinale diminue plus vite et plus fortement, la HAS recommande que **les personnes âgées de 80 ans et plus, les personnes immunodéprimées et les personnes à très haut risque de la maladie** puissent bénéficier d'un rappel supplémentaire dès le printemps. Cette vaccination doit tenir compte de la situation médicale de ces personnes, dans le cadre d'une décision médicale partagée avec l'équipe soignante.

Cette nouvelle dose est recommandée dans un **délai d'au moins six mois** depuis la dernière dose ou infection, et ce, quel que soit l'âge de la personne ou le nombre de rappels précédents. En matière de choix du vaccin, la HAS recommande préférentiellement l'utilisation des vaccins à ARNm bivalents adaptés à Omicron quel(s) que soi(en)t le(s) vaccin(s) administré(s) précédemment.

D'un point de vue pratique et pour des raisons de mobilisation et de logistique, il paraît pertinent de coupler la campagne de vaccination automnale contre la Covid-19 à celle de la grippe qui cible les mêmes populations, et de considérer que la date de début de la campagne contre la Covid-19 sera déterminée par la date de début de celle contre la grippe saisonnière (ref :[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3417408/fr/covid-19-la-has-publie-sa-recommandation-de-strategie-vaccinale-pour-2023](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3417408/fr/covid-19-la-has-publie-sa-recommandation-de-strategie-vaccinale-pour-2023)).

Concernant le vaccin contre la coqueluche, il est recommandé à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse et de préférence entre les semaines 20 et 36 d'aménorrhée. Il doit être effectué à chaque grossesse avec un vaccin tétravalent (dTcqP). (Recommandation du Haut Conseil de la Santé Publique).

## **Références Question 5**

[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3417408/fr/covid-19-la-has-publie-sa-recommandation-de-strategie-vaccinale-pour-2023](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3417408/fr/covid-19-la-has-publie-sa-recommandation-de-strategie-vaccinale-pour-2023)).

Recommandation du Haut Conseil de la Santé Publique

European public assessment reports (EPAR)

Rubin LG, et al. Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis. 2014

Furer, V. et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Annals of the rheumatic diseases 79, 39-52, doi:10.1136/annrheumdis-2019-215882 (2020)

Ciotti, J. R., Valtcheva, M. V. & Cross, A. H. Effects of MS disease-modifying therapies on responses to vaccinations: A review. *Multiple sclerosis and related disorders* 45, 102439, doi:10.1016/j.msard.2020.102439 (2020).

Otero-Romero S, Lebrun-Frénay C, Reyes S, Amato MP, Campins M, Farez M, Filippi M, Hacoheh Y, Hemmer B, Juuti R, Magyari M, Oreja-Guevara C, Siva A, Vukusic S, Tintoré M. European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and European Academy of Neurology consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: Improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs. *Eur J Neurol*. 2023 Jun 9. doi: 10.1111/ene.15809. Online ahead of print.

Otero-Romero S, Lebrun-Frénay C, Reyes S, Amato MP, Campins M, Farez M, Filippi M, Hacoheh Y, Hemmer B, Juuti R, Magyari M, Oreja-Guevara C, Siva A, Vukusic S, Tintoré M.ECTRIMS/EAN consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: Improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs. *Mult Scler*. 2023 Jun 9:13524585231168043. doi: 10.1177/13524585231168043. Online ahead of print.

**Table 2. Recommandations pour les vaccins vivants atténués chez les patients traités pour une sclérose en plaques**

<b>Molécule</b>	<b>Intervalle avant la mise sous traitement pour les vaccins atténués</b>	<b>Intervalle après la dernière dose de traitement pour les vaccins atténués</b>
Interferon / Glatiramer acetate	Aucun	Aucun
Dimethyl fumarate Diroximel fumarate	2 semaines	2 semaines Si lymphocytes normaux et CD4>250
Teriflunomide	2 semaines	Attendre 1.5 mois après le premier résultat de la procédure d'élimination accélérée montrant une concentration plasmatique < 0.02 mg/l.
Fingolimod	6 semaines	> 2 mois Si lymphocytes normaux et CD4>250
Ponesimod	6 semaines	2 semaines Si lymphocytes normaux et CD4>250
Natalizumab	4 semaines	> 6 mois A discuter collégalement au cas par cas si avant 6 mois
Cladribine	6 semaines	Jusqu'à lymphocytes normaux (approx. 30-90 semaines après la dernière dose) lymphocytes normaux et CD4>250
Rituximab	6 semaines	Jusqu'à la repopulation lymphocytaire (> 12 mois)
Ocrelizumab	6 semaines	Jusqu'à la repopulation lymphocytaire (>18 mois)
Ofatumumab	6 semaines	Jusqu'à la repopulation lymphocytaire (approx. 40 semaines)
Corticosteroides <sup>a</sup>	1 mois	1 mois
Echanges plasmatiques	48h	2h

- a.  $\geq 20$  mg/j or  $\geq 2$  mg/Kg/j de prednisone ou équivalent pendant au moins 2 semaines.

**Q6 populations particulières: Enfants, Femmes enceintes, Personnes >65 ans, voyageurs.**

**Coordination : Sandra Vukusic, Christine Lebrun-Frenay, Valérie Pourcher**

### **6.1 Quelles sont les recommandations vaccinales pour les enfants et adolescents atteints de SEP ?**

- A. Il est recommandé de suivre le calendrier vaccinal de la population générale chez les enfants et adolescents atteints de SEP. Le calendrier doit être à jour avant de commencer tout traitement, en collaboration avec le pédiatre ou le médecin traitant (recommandation d'experts).**
- B. Il est recommandé de vacciner contre l'HPV dès l'âge de 9 ans si un traitement immunosuppresseur est envisagé (opinion d'expert)**
- C. Plusieurs injections vaccinales peuvent être administrées le même jour, avec un maximum de 3\* (dont 1 seul vaccin vivant)**
- D. il est recommandé de respecter au moins 15 jours d'intervalle entre 2 injections de vaccins inactivés si un seul vaccin par administration est effectué.**
- E. il est recommandé de respecter au moins un mois d'intervalle entre 2 injections de vaccins vivants atténués**

**\*Une vaccin combiné correspond à une seule injection vaccinale**

#### **References Q6:**

Otero-Romero S, Lebrun-Frénay C, Reyes S, Amato MP, Campins M, Farez M, Filippi M, Hachon Y, Hemmer B, Juuti R, Magyari M, Oreja-Guevara C, Siva A, Vukusic S, Tintoré M. European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and European Academy of Neurology consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: Improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs. Eur J Neurol. 2023 Jun 9. doi: 10.1111/ene.15809. Online ahead of print.

Otero-Romero S, Lebrun-Frénay C, Reyes S, Amato MP, Campins M, Farez M, Filippi M, Hachon Y, Hemmer B, Juuti R, Magyari M, Oreja-Guevara C, Siva A, Vukusic S, Tintoré M.ECTRIMS/EAN consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: Improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs.

Mult Scler. 2023 Jun 9:13524585231168043. doi: 10.1177/13524585231168043. Online ahead of print.

Calendrier vaccinal 2023-2024.

Argumentaire : Cf Recommandations Européennes

## **6.2 Quelles sont les recommandations vaccinales pour les femmes enceintes atteintes de SEP ?**

**A- La mise à jour du calendrier vaccinal\*, selon les recommandations en vigueur pour la population générale et spécifiques pour la SEP, est recommandée chez les patientes atteintes de sclérose en plaques en âge de procréer (Opinion d'experts).**

**\*Le vaccin contre la coqueluche est recommandé à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse et de préférence entre les semaines 20 et 36 d'aménorrhée. Il doit être effectué à chaque grossesse avec un vaccin tétravalent (dTcqP). (Recommandation du Haut Conseil de la Santé Publique).**

**B- Il est recommandé de mettre à jour les vaccinations avant la grossesse en particulier pour le vaccin ROR, et le vaccin contre la varicelle. (Recommandation du Haut Conseil de la Santé Publique).**

**C- Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués lors de la grossesse. Il est recommandé de ne pas réaliser de vaccins vivants atténués dans le mois précédant la conception (Recommandation du Haut Conseil de la Santé Publique).**

**D- Le vaccin anti-grippal inactivé injectable est recommandé avant ou au début de la saison épidémique, quel que soit le trimestre de la grossesse. (Recommandation du Haut Conseil de la Santé Publique).**

**E- La vaccination anti-COVID-19\* est possible quel que soit le trimestre de la grossesse (Recommandation du Haut Conseil de la Santé Publique).**

**\*Seul le vaccin Pfizer–BioNTech COVID-19 (Comirnaty\*) est possible chez les femmes enceintes de moins de 30 ans.**

**F- Il est recommandé de vérifier l'immunisation contre la rubéole, la varicelle et l'hépatite B au cours de la grossesse. En l'absence d'immunisation, il est recommandé de vacciner en post-partum avant la reprise des traitements immunosuppresseurs (Recommandations d'experts).**

**G. Il est recommandé de mettre à jour les vaccinations après l'accouchement, en particulier les vaccins vivants atténués, avant la reprise des traitements immunosuppresseurs (Opinion d'experts).**

**H. Il est recommandé d'ajuster la date des vaccinations en post-partum au projet thérapeutique afin d'obtenir une réponse vaccinale rapide et efficace.**

**Les vaccins vivants atténués peuvent être administrés après l'accouchement, indépendamment de l'allaitement (sauf pour la fièvre jaune), et 4 à 6 semaines avant d'initier un traitement immunosuppresseur. Les vaccins inactivés peuvent être administrés n'importe quand après l'accouchement et sous traitement immunosuppresseur, mais il est recommandé idéalement de respecter un intervalle**

**d'au moins 2 semaines avant d'initier le traitement immunosuppresseur (Recommandations d'experts).**

**I- La vaccination contre la fièvre jaune est contre-indiquée pendant l'allaitement tant que le nourrisson n'a pas atteint l'âge de 6 mois. Tous les autres vaccins sont autorisés, y compris les autres vaccins vivants atténués. (Recommandation du Haut Conseil de la Santé Publique).**

**J. En cas d'administration d'anti-CD20 pendant la grossesse, il est recommandé de vérifier le compte des lymphocytes B CD19+ et de retarder le calendrier vaccinal jusqu'à normalisation des lymphocytes B (Recommandations d'experts).**

### **Argumentaire:**

Des recommandations récentes concernant la population particulière des femmes enceintes, allaitantes ou ayant un projet de grossesse existent déjà :

1. Recommandations françaises 2022 sur la grossesse par la SFSEP
2. Recommandations européennes 2023 sur les vaccinations chez personnes ayant une SEP par l'ECTRIMS et l'EAN

Par ailleurs, il est important de tenir compte également des évolutions du calendrier vaccinal 2023.

Nous avons enfin revu les données de la littérature sur la période 2022-2023 pour identifier des publications scientifiques qui remettraient en question ces recommandations.

### **1. Recos SFSEP 2022 – Grossesse**

A- La mise à jour du calendrier vaccinal, selon les recommandations en vigueur pour la population générale et spécifiques pour la SEP, est recommandée chez les patientes atteintes de sclérose en plaques en âge de procréer (Opinion d'experts).

B- Il est recommandé de mettre à jour les vaccinations avant la grossesse en particulier pour le vaccin ROR, le vaccin contre la varicelle et le vaccin contre la coqueluche. (Recommandation du Haut Conseil de la Santé Publique\*, article L. 3111-1, Code de la Santé Publique).

C- Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués lors de la grossesse. Il est recommandé de ne pas réaliser de vaccins vivants atténués dans le mois précédant la conception (Recommandation du Haut Conseil de la Santé Publique\*, article L. 3111-1, Code de la Santé Publique).

D- Le vaccin anti-grippal inactivé injectable est recommandé avant ou au début de la saison épidémique, quel que soit le trimestre de la grossesse. (Recommandation du Haut Conseil de la Santé Publique\*, article L. 3111-1, Code de la Santé Publique).

E- Il est recommandé de mettre à jour les vaccinations après l'accouchement, en particulier les vaccins vivants atténués, avant la reprise des traitements immunosuppresseurs (Opinion d'experts).

F- La vaccination contre la fièvre jaune est contre-indiquée pendant l'allaitement. Tous les autres vaccins sont autorisés, y compris les autres vaccins vivants atténués. (Recommandation du Haut Conseil de la Santé Publique, article L. 3111-1, Code de la Santé Publique).

G- La vaccination anti-COVID-19 est possible quel que soit le trimestre de la grossesse (Opinion d'experts).

2.

### 3. Calendrier Vaccinal 2024

<https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>

Plusieurs changements sont intervenus qui peuvent conduire à des modifications des recommandations de vaccinations dans le contexte de la grossesse chez les femmes SEP.

- Avant la grossesse

Les vaccinations doivent être mises à jour avant la grossesse dans la mesure du possible, elles peuvent être réalisées au cours d'une consultation pré-conceptionnelle, en particulier pour le vaccin ROR, le vaccin contre la coqueluche et le vaccin contre la varicelle.

- Pendant la grossesse

Le vaccin grippal injectable est recommandé chez la femme enceinte en France depuis 2012, quel que soit le stade de la grossesse. Les femmes enceintes et leur fœtus présentent un risque accru de complications liées à la grippe (hospitalisation, avortement, prématurité, retard de croissance intra-utérin). Les nourrissons peuvent être partiellement protégés par les anticorps transférés par voie transplacentaire suite à une vaccination maternelle per partum.

La vaccination contre la coqueluche est recommandée à partir du 2<sup>nd</sup> trimestre et de préférence entre les SA 20 et 36. La vaccination contre la coqueluche doit être effectuée à chaque grossesse et peut être réalisée avec un vaccin tétravalent (dTcaP). Une femme ayant reçu un vaccin contre la coqueluche avant sa grossesse doit également être vaccinée pendant la grossesse afin de s'assurer que suffisamment d'anticorps soient transférés par passage transplacentaire pour protéger le nouveau-né à venir.

Les vaccins vivants ROR, vaccin contre la varicelle et BCG sont contre-indiqués pendant la grossesse. La grossesse doit être évitée dans le mois qui suit la vaccination avec un vaccin vivant.

La vaccination est un moyen efficace et sûr pour prévenir les complications du Covid-19 pendant la grossesse. Par rapport aux femmes adultes non enceintes, les femmes enceintes non protégées contre le Covid-19 présentent un risque accru de complications liées à la maladie, notamment en ce qui concerne les admissions en soins intensifs, la ventilation invasive et les décès. Le sur-risque porte également sur les risques d'accouchement prématuré, de césarienne et de décès des nouveau-nés à la naissance. Pour ces différentes raisons, la vaccination contre le Covid-19 (en primo-vaccination et en rappel) est donc fortement recommandée chez les femmes ayant un désir de grossesse ainsi que chez les femmes enceintes quel que soit le terme de la grossesse.

- Après la grossesse

La période post natale sera l'occasion de procéder à cette mise à jour si elle n'a pu être réalisée avant la grossesse en particulier pour le vaccin ROR, le vaccin contre la coqueluche et le vaccin contre la varicelle (si indication).

– La vaccination contre les Rotavirus est désormais recommandée chez l'ensemble des nourrissons, selon un schéma vaccinal à deux doses (à 2 et 3 mois de vie) pour le vaccin Rotarix® et à trois doses (à 2, 3 et 4 mois de vie) pour le vaccin RotaTeq®. Le strict respect de ce calendrier vaccinal est primordial afin d'assurer la complétude du schéma vaccinal avant l'âge limite (6 mois pour Rotarix® et 8 mois pour RotaTeq®). Cela porte donc à 3 les vaccins vivants atténués qui sont obligatoires (ROR, deux doses à 12 et 18 mois) ou recommandés (BCG à 1 mois, Rotavirus à 2, 3 +/- 4 mois) chez le nourrisson.

Ce sont les vaccins qui seront à retarder chez les nourrissons exposés à des anti-CD20 au cours de la grossesse et qui présenteraient une lymphopénie B CD19+ à la naissance. Les vaccins vivants atténués ne pourront être administrés qu'après normalisation des lymphocytes B.

### **1. Littérature récente (2022-23)**

Aprèa MG, Schiavetti I, Portaccio E et al; Musc-19 Study Group. Sars-CoV2 infection in pregnant women with multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2023 May 26;13524585231176174. Online ahead of print.

Etude rétrospective multicentrique en Italie et en Turquie.

85 femmes SEP ayant eu une infection COVID-19 après la conception entre 2020 et 2022 ; 1354 femmes contrôles. L'analyse multivariée du risque d'infection sévère montrait que la grossesse n'était pas associée à un risque accru ou diminué de COVID sévère. En revanche, la vaccination avant l'infection (seulement 3.5% des femmes) était un facteur protecteur (OR=0.35 [0.14-0.89], p=0.028).

Dobson R, Rog D, Ovadia C et al. Anti-CD20 therapies in pregnancy and breastfeeding: a review and ABN guidelines. *Pract Neurol* 2023;23:6-14.

Recommandation en rapport avec la question : Chez les femmes recevant un traitement anti-CD20 avant la vaccination de l'enfant, l'agence de régulation anglaise recommande de retarder les vaccins vivants atténués tant qu'il y a une influence persistante sur l'immunité de l'enfant. Dans le cas des traitements anti-CD20, nous pensons que le risque d'une immunosuppression significative de l'enfant via l'allaitement est faible et les pour et contres de la vaccination doivent être discutés avec les parents. (Where breastfeeding women receive anti-CD20 therapy before infant vaccinations, the Medicine and Healthcare product Regulatory Agency advises deferring liveattenuated vaccinations whilst there is any remaining influence on the immune status of the infant. In the case of anti-CD20 treatment, we believe any risk of the infant being significantly immunosuppressed by exposure via breast feeding is low and the pros and cons of vaccination should be discussed with the parents.)

### **6.3 Quelles sont les recommandations vaccinales pour les personnes âgées de plus de 65 ans atteintes de SEP ?**

- A. Il est recommandé d'informer les personnes âgées atteintes de SEP du risque augmenté d'infection sévère ou de diminution de la réponse vaccinale, comme en population générale (recommandations d'experts).**
- B. Il est recommandé pour les personnes âgées atteintes de SEP de vérifier et mettre à jour le calendrier vaccinal (calendrier vaccinal).**

#### **References**

Otero-Romero S, Lebrun-Frény C, Reyes S, Amato MP, Campins M, Farez M, Filippi M, Hachohen Y, Hemmer B, Juuti R, Magyari M, Oreja-Guevara C, Siva A, Vukusic S, Tintoré M. European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and European Academy of Neurology consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: Improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs. *Eur J Neurol.* 2023 Jun 9. doi: 10.1111/ene.15809. Online ahead of print.

Otero-Romero S, Lebrun-Frény C, Reyes S, Amato MP, Campins M, Farez M, Filippi M, Hachohen Y, Hemmer B, Juuti R, Magyari M, Oreja-Guevara C, Siva A, Vukusic S, Tintoré M.ECTRIMS/EAN consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: Improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs. *Mult Scler.* 2023 Jun 9:13524585231168043. doi: 10.1177/13524585231168043. Online ahead of print.

Calendrier vaccinal 2023-2024.

**Argumentaire :** Cf Recommandations Européennes (Oterro et al, 2023)

#### **6.4 Quelles sont les recommandations vaccinales pour les personnes atteintes de SEP désirant voyager?**

- 1. Il est recommandé de discuter en amont le plus tôt possible des projets de voyages à l'étranger chez les patients atteints de SEP qu'ils aient un traitement de fond ou pas (recommandations d'experts).**
- 2. Il est recommandé aux patients atteints de SEP souhaitant se rendre en régions subtropicales ou tropicales de consulter leur neurologue ou un centre de vaccination afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque des spécificités vaccinales et des traitements prophylactiques nécessaires du pays de destination (recommandations d'experts).**
- 3. Il est recommandé d'effectuer la mise à jour des vaccins nécessaires au voyage au moins 15 jours mois avant le départ (HSCT 2023).**
- 4. Il est recommandé de discuter avec le neurologue du rapport bénéfice/risque d'interrompre momentanément le traitement immunosuppresseur en cas de nécessité absolue d'effectuer un vaccin vivant atténué (recommandations d'experts).**
- 5. Il est recommandé pour les patients atteints de SEP traités par immunosuppresseurs, de vérifier les sérologies post vaccinales pour l'hépatite A, l'hépatite B, la fièvre jaune.**
- 6. La négativité des sérologies pour certains vaccins ne peut pas être retenue si le patient est sous antiCD20.**
- 7. Le vaccin de la fièvre jaune peut être utilisé chez les patients atteints de SEP en dehors de tout traitement immunosuppresseur.**
- 8.
- 9.

#### **References**

Caroline Papeix, Julie Mazoyer, Elisabeth Maillart, Caroline Bensa, Anne-Laure Dubessy, Catherine Goujon, Odile Launay, Christine Lebrun-Frénay, Céline Louapre Serge Mrejen, Valérie Pourcher, Michel Rosenheim, Bruno Stankoff, Jean-Sebastien Vidal, Catherine Lubetzki: Multiple sclerosis: Is there a risk of worsening after yellow fever vaccination? *Mult Scler*, 2021 Dec;27(14):2280-2283.

Argumentaire : Cf Recommandations Européennes

**Table 3: Vaccinations recommandées chez les patients traités pour une sclérose en plaques (Adapté de Ottero et al, 2023)**

Vaccin	Type	Schéma	Indications	
			Tous Patients SEP	Groupe SEP à risque
Grippe saisonnière	Inactivé	1 dose chaque automne	Tous les ans surtout si traitement immunosuppresseur, >55 ans, ou EDSS élevé	 Pendant toute la grossesse  Tous les ans  A partir de 6 mois si traité ou traitement prévu
SARS Cov2	ARNm	1 dose chaque année  2 fois par an si traitement immunosuppresseur		 Pendant toute la grossesse  Tous les ans  A partir de 3 ans si traité ou traitement prévu
Pneumocoque 13-PCV 23-PPV 20-PCV	Inactivé	13-PCV- 23-PPV (séparés de 2 mois)  Ou 1 dose 20-PCV	Si traitement immunosuppresseur en cours ou à venir et/ou handicap significatif	 A 5 ans du schéma initial   13-PCV selon l'âge, 23-PPV séparé de 2 mois si traité actuel ou prévu.
DTaP	Inactivé	3 doses IM (0,1, 6 mois) chez les patients naïfs Une dose de rappel si déjà vacciné	Comme en population Générale si immunomodulateur	 DTaP à la fin du second ou pendant

			Tous les 10 ans si Immunosuppresseur++ +	le 3eme trimestre (+ Coqueluche).
ROR	Vivant atténué	2 doses IM/SC séparées de 4 semaines Rattrapage de la seconde dose pour les personnes nées avant 1980	Recommandé pour les patients avec sérologie négative Schéma complet au moins 4 semaines avant immunosuppression.	 Si séronégative vaccin en post partum avant de commencer une IS.

- NB le rappel de DTP se fait tous les 10 ans sous immunosuppresseurs

## Calendrier Vaccinal Français

CALENDRIER VACCINAL 2023 INFOVAC France																					
	Naissance	2 mois	3 mois	4 mois	5 mois	6 mois	11 mois	12 mois	13 mois	16 mois	24 mois	6 ans	11 ans (14)	13-15 ans	16-25 ans	25 ans	45 ans	65 ans	> 65 ans		
BCG	BCG en fonction facteurs de risque cf cal. Vaccinal. De préférence dans le 2ème mois (15)																				
DTPCaHibHepB (20)	HEXA (0)	Hexa Prémat <33SA	HEXA (0)				HEXA (0)					DTCaP(1)	dTcaP(1a)			dTcaP(2)	dTP(3)	dTP(3) tous les 10 ans			
Pneumocoque		PCV13	PCV13 prémat <37SA	PCV13			PCV13									Grossesse (12); dTcaP Cocooning dTcaP (2) (13)					
Rotavirus		Rotavirus (8)(9) 2 ou 3doses à 1 mois d'intervalle																			
MEN B			MEN B		MEN B			MEN B(7)	rattrapage -> 2 ans						MEN B (11)						
Men C /ACWY					MenC (5)			MenC (6) (7) ou ACWY	MenC : rattrapage -> 24 ans			ou ACWY (10)									
ROR								1er ROR		2ème ROR 16-18 mois		Rattrapage: deux doses pour tous les sujets nés depuis 1980									
HPV													HPV x2 à 6 mois d'écart(4)	Rattrapage reco -> 19 ans (HSH-> 26 ans)	Infovac -> 26 ans ou plus						
Varicelle/Zona								Varicelle (18) 2 doses à au moins 6 sem. d'intervalle			Varicelle, en l'absence d'antécédent de varicelle						Zona 65-74 ans (14)				
Grippe						Grippe saisonnière: Populations à risque ≥ 6mois. Enfants: 2-17 ans(17). Grossesse, >65 ans et professionnels de santé															
Covid					Covid 19: > 6 mois. Populations à risque en particulier femmes enceintes : cf recommandations du moment ...																
Hep A						1ère Hep A et 2ème Hep A, 6 mois plus tard (cf reco particulières et autour d'un cas dans cal. vaccinal)															
VRS	Ac monoclonaux (19) en attente disponibilité																				
Les renvois et commentaires numérotés (1) sont importants à lire car ils donnent des explications et des nuances permettant de mieux comprendre les préconisations du calendrier InfoVac																					
codes couleurs:	Obligatoires enfants nés depuis 2018					Recommandés et remboursés					Complémentaires, non remb sauf +/- mutuo					Reco et remboursement pour certaines populations					
Calendrier français 2023:	<a href="https://www.infovac.fr/docman/1883-1-calendrier-vaccinal-2023-officiel">https://www.infovac.fr/docman/1883-1-calendrier-vaccinal-2023-officiel</a>																				
Calendriers dans le monde:	<a href="http://www.who.int/immunization_data_portal">WHO Immunization Data portal</a>																				