



Vaccinations et sclérose en plaques : aspects pratiques

C. Lebrun-Frénay*, S. Vukusic**,
pour le groupe France4MS et la Société Francophone de la Sclérose En Plaques

* Centre de Ressources et de Compétences Sclérose En Plaques, Côte d'Azur, hôpital Pasteur 2, université Nice Côte d'Azur, Nice.

** Service de neurologie, sclérose en plaques, pathologies de la myéline et neuro-inflammation, Hospices Civils de Lyon, F-69677 Bron, Observatoire français de la sclérose en plaques, centre de recherche en neurosciences de Lyon, Inserm 1028 et CNRS UMR 5292, F-69003 Lyon, université de Lyon, université Claude-Bernard, Lyon 1, F-69000 Lyon, et Eugène Devic EDMUS Fondation contre la SEP, F-69677 Bron.

La vaccination reste en France un sujet toujours vivement débattu. En se vaccinant, les professionnels de santé, qu'ils exercent en établissement de soins ou en libéral, se protègent et protègent également leurs patients, notamment les personnes fragiles et celles qui ne peuvent pas se faire vacciner contre des maladies particulièrement transmissibles comme la grippe, la coqueluche ou la rougeole pour lesquelles une couverture vaccinale élevée est indispensable. L'extension de l'obligation vaccinale, dont l'objectif est d'augmenter la couverture vaccinale nationale et en conséquence la prévention contre des maladies graves, est entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2018 (1). Pour les nouveau-nés, 11 vaccins doivent à présent être réalisés, le premier dès l'âge de 2 mois. Cette décision ministérielle a eu des effets collatéraux bénéfiques pour d'autres vaccins, dans d'autres tranches d'âge, et sur les patients en contact avec des enfants, comme le suggèrent les données sur les vaccins ROR (rougeole-oreillons-rubéole), méningocoque C et HPV (papillomavirus humain) (2).

Le rôle potentiel des vaccinations comme élément déclenchant de la sclérose en plaques (SEP), ou facteur aggravant chez les patients atteints de SEP, traités ou non, a donné lieu à de nombreuses polémiques. Pourtant, les vaccins permettent de prévenir des infections graves, dont la survenue chez les patients atteints de SEP pourrait compromettre le pronostic de la maladie, a fortiori si le patient est traité par immunosuppresseurs (3).

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. En 1993, l'OMS a lancé une campagne de vaccination de masse des nourrissons et des adolescents et les autorités françaises ont suivi cette recommandation en 1994 et l'ont même étendue aux jeunes adultes. Dans ce contexte, des cas isolés puis des petites séries de cas d'association temporelle entre vaccination contre le VHB et la SEP ont été rapportés, avec un relais médiatique sans précédent.

Vaccins et déclenchement de la SEP

Des cas sporadiques ou des petites séries ont depuis plusieurs années

soulevé la relation potentielle entre l'injection de vaccins contre différents pathogènes et le développement de la SEP. Généralement, la discussion sur l'imputabilité se fait car des symptômes neurologiques débutent très rapidement après une vaccination, que le diagnostic soit connu (poussée) ou non (premier événement démyélinisant). L'âge auquel ces vaccins sont réalisés est pourtant un facteur de confusion, car il correspond à l'âge de survenue de la maladie. Il faut aussi garder à l'esprit qu'il existe un diagnostic différentiel qui est l'encéphalomyélite aiguë disséminée. Elle reste une complication vaccinale identifiée et il est important de la distinguer clairement d'une première poussée de SEP. Les symptômes surviennent généralement dans un délai de 5 à 25 jours après une injection. Ce risque vaccinal peut survenir avec tous les vaccins et il est important d'en faire le diagnostic car le processus est monophasique, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de récurrence. Pour la SEP, des analyses de bases de données ou de cohortes – notamment chez les professionnels de santé – ont démontré l'absence de relation entre vaccins et déclenchement de la maladie, et vaccins et survenue de poussées (4).



SEP et vaccin contre l'hépatite B

Les conclusions de la Conférence de consensus de 2003 sur la vaccination contre le VHB étaient déjà très claires, notifiant que "des séries de cas et des observations ont généré une alerte mais (...) n'ont pas de valeur suffisante pour évaluer la causalité d'une relation. Les résultats disponibles des études sont en effet largement contradictoires (...). 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 SEP. 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 SEP." 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" (5). En 2011, la Commission nationale de pharmacovigilance a examiné les données de surveillance du vaccin contre le VHB concernant les affections démyélinisantes du système nerveux central, et a conclu que "les différentes études épidémiologiques publiées ne permettent pas de retenir un lien entre la vaccination contre l'hépatite B (et la survenue de ces affections)" (6). Ces annonces n'ont cependant pas vraiment tranquilisé le grand public, les patients et leur famille, et cette association possible entre vaccins et SEP reste très présente dans l'esprit du grand public, pour tous les vaccins mais surtout pour celui contre le VHB.

Vaccinations et traitements de fond

Les patients atteints de SEP sont maintenant traités le plus tôt pos-

sible avec des molécules ayant une action immunomodulatrice ou immunosuppressive. Les interférons et l'acétate de glatiramère influencent peu la réponse immunitaire nécessaire au cours des vaccins ou des rappels de vaccination. Cette réflexion est très différente lorsque l'on décline les nouvelles thérapeutiques orales ou injectables. Certains médicaments vont agir comme des immunosuppresseurs globaux en diminuant la réponse des lymphocytes T et des lymphocytes B. Dans ce cas, la réponse vaccinale sera largement affectée. Plus récemment, la réponse vaccinale sous ocrélizumab a été étudiée, en mesurant les taux d'anticorps en réponse à l'injection du vaccin. Les résultats montrent une réponse diminuée à différents vaccins (tétanos, pneumocoque, influenza) chez les patients qui recevaient l'ocrélizumab comparativement à ceux traités par interféron bêta ou qui n'avaient pas de traitement (7), mais la réponse semble rester suffisante pour être protectrice. Une vaccination efficace doit aussi induire une stimulation à long terme des cellules impliquées dans la réponse immune. Il n'existe pas actuellement de tests effectués en routine qui évaluent le niveau d'immunisation cellulaire en réponse à un vaccin donné, surtout si le patient est déjà sous immunosuppresseurs. Dans ses recommandations, la Société francophone de la sclérose en plaques (SFSEP) s'est attachée à décrire les situations pratiques où la question des vaccinations se pose (8). L'ensemble des praticiens interrogés est d'accord pour convenir que très tôt après le diagnostic posé, il faut vérifier le statut vaccinal. Cela permettra d'anticiper les problèmes infectieux ou de mauvaise réponse vaccinale induite par les traitements immunosuppresseurs. Il conviendra d'appliquer le plus tôt possible le calendrier vaccinal en vigueur pour tous les patients (1). Il ne faut pas hésiter à rassurer les patients et leur famille

sur la nécessité d'effectuer les vaccinations de leurs enfants et les rappels comme le demandent les autorités de santé. Chez les patients qui n'ont pas encore commencé le traitement, il n'y a pas de danger à distance d'une cure de méthylprednisolone à effectuer les rappels obligatoires si nécessaire. Les patients traités par immunomodulateurs peuvent également faire le rappel ou des primovaccinations qui seraient obligatoires s'ils doivent voyager. La seule restriction reste dans l'utilisation des vaccins vivants. Chez les patients qui doivent commencer un traitement immunosuppresseur par voie orale ou par perfusion et si l'agressivité de la maladie n'impose pas un début de traitement en urgence, il est important d'effectuer les rappels de vaccination et d'inciter les patients et leur famille à réaliser la vaccination contre la grippe saisonnière. Si le traitement doit être débuté en urgence, il faut dans des délais courts et en fonction des différents types de molécules, effectuer les rappels nécessaires. Il est malgré tout possible que la réponse vaccinale soit altérée si les injections sont faites sous traitement immunosuppresseur, mais le principe de précaution impose de les réaliser malgré tout.

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 voici résumées les conclusions (9, 10). Il est important que les professionnels de santé se vaccinent et fassent la promotion des vaccinations autour d'eux selon les recommandations en vigueur. Toutes les initiatives locales, régionales ou nationales qui favoriseront la diffusion des informations sur les vaccinations doivent être soutenues. Il faut réaffirmer avec force l'importance de la vaccination contre la grippe saisonnière parmi les professionnels de santé, le grand public, et nos patients quel que soit leur traitement.

POUR LE GROUPE FRANÇAIS DES RECOMMANDATIONS VACCINS ET SEP (FRANCE4MS)* – Sous l'égide de la SFSEP

* Groupe France4MS (ordre alphabétique pour la SFSEP)

Coordination : Christine Lebrun-Fréney (Nice), Sandra Vukusic (Lyon), Jérôme de Seze (Strasbourg)

Lecteurs : Bertrand Bourre (Rouen), Olivier Casez (Grenoble), Jonathan Ciron (Toulouse), Mikael Cohen (Nice), Nicolas Collongues (Strasbourg), Charlotte Davenas (Lyon), Nathalie Derache (Caen), Anne-Marie Guennoc (Tours), Nawal Hadhoum (Lille), Celine Louapre (Paris), Adil Maarouf (Marseille), Guillaume Mathey (Nancy), Laure Michel (Rennes), Elisabeth Maillart (Paris), Sophie Pittion (Nancy), Aurélie Ruet (Bordeaux), Sandrine Wiertlewski (Nantes).

Coordinateurs : Xavier Ayrygnac (Montpellier), Caroline Bensa (Paris), Emmanuelle Le page (Rennes), Jean-Christophe Ouallet (Bordeaux), Eric Thouvenot (Nîmes), Hélène Zéphir (Lille).

Cotuteurs : Bertrand Audoin (Marseille), Eric Berger (Besançon), Patricia Bernady (Bayonne), David Brasat (Toulouse), Bruno Brochet (Bordeaux), Philippe Cabre (Fort-de-France), Jean-Philippe Camdessanché (Saint-Etienne), Marc Coustans (Saint-Malo), Marc Debouverie (Nancy), Gilles Edan (Rennes), Ziyad Elias (Toulon), Jean-Marc Fauchoux (Agens), Olivier Gout (Paris), Patrick Hauteceur (Lomme), Olivier Heinzlef (Poissy-Saint-Germain), Pierre Labauge (Montpellier), David Laplaud (Nantes), Emmanuelle Leray (Rennes), Laurent Magy (Limoges), Claude Mekies (Toulouse), Marc Merienne (Saint-Malo), Thibaut Moreau (Dijon), Caroline Papeix (Paris), Evelyne Planque (Epinal), Jean Pelletier (Marseille), Audrey Rico-Lamy (Marseille), Bruno Stankoff (Paris), Patricia Tourniaire (Avignon), Patrick Vermersch (Lille).

Fiches pratiques : Olivier Casez (Grenoble), Mikael Cohen (Nice), Christine Lebrun-Fréney (Nice), Guillaume Mathey (Nancy), Valérie Pourcher (Paris), Audrey Rico-Lamy (Marseille), Sandra Vukusic (Lyon).

Recommandations/consensus.

● Question 1. Les vaccins sont-ils associés à un risque accru de survenue d'une SEP ?

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

● Question 2. Les vaccins sont-ils associés à un risque accru de déclenchement des poussées ? D'aggravation du handicap ?

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.

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

3. Les données disponibles concernant l'efficacité des vaccins inactivés, chez les patients atteints de SEP et sans traitement immunoactif, suggèrent qu'elle est similaire à celle de 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.

● Question 4. Les vaccins sont-ils efficaces chez des patients SEP exposés à des traitements immunoactifs ?

4a. **Interférons bêta :** la réponse vaccinale contre la grippe des patients traités par interférons bêta n'est pas diminuée comparativement aux sujets sains et aux patients atteints de SEP non traités (grade B). La réponse vaccinale contre le méningocoque, le pneumocoque et la diphtérie-tétanos des patients traités par interférons bêta n'est pas diminuée comparativement aux sujets sains et aux patients atteints de SEP non traités (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 comparativement aux sujets sains et aux patients atteints de SEP non traités (grade C). Les autres vaccins n'ont pas été étudiés.

4c. **Diméthylfumarate :** la réponse vaccinale pour les vaccins contre le méningocoque, le pneumocoque et la diphtérie-tétanos des patients traités par diméthylfumarate semble comparable à celle des patients SEP traités par interférons bêta (grade C). Il est conseillé d'appliquer les recommandations vaccinales pour les patients immunodéprimés (recommandation d'experts).

4d. **Térfunomide :** la réponse vaccinale contre la grippe des patients traités par térfunomide est diminuée comparativement aux patients SEP traités par interférons 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 comparativement aux sujets 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 comparativement aux sujets sains (grade B). Les autres vaccins n'ont pas été étudiés. Il est conseillé



lé d'appliquer les recommandations vaccinales pour les patients immuno-déprimés (recommandation d'experts).

4g. Fingolimod : la réponse vaccinale des patients traités par fingolimod est diminuée comparativement aux sujets sains, aux patients SEP non traités et traités par interférons 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. Ocrélizumab : la réponse vaccinale des patients traités par ocrélizumab est efficace mais diminuée à 12 semaines pour le tétanos, le pneumocoque et la grippe comparativement aux patients SEP non traités et traités par interférons 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 traités 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 traités 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 at-

teints de SEP traités par méthotrexate. 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 traités 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).

● Question 5. Quelles modalités de prévention proposer aux patients atteints de SEP ?

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 antigrippale), 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 bêta et acétate de glatiramer) (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 immunodéprimée 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).

L'argumentaire complet en français et un diaporama sont disponibles en téléchargement libre sur sfsep.org/sep-et-vaccinations

Une application pratique SFSEP pour l'aide à la mise à jour des vaccinations pour les patients suivis pour une SEP est téléchargeable gratuitement sur l'AppStore.

Références bibliographiques

1. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018. Ministère de la Santé : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf
2. Infovac France. Infovac.fr
3. HAS santé : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/VHB_recos.pdf
4. Confavreux C et al., for the Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001;344(5):319-26.
5. Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. Haut Conseil de la santé publique. Décembre 2014. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>
6. ANSM santé : ansm.sante.fr/content/download/38801/509771/version/11/file/Bilan-VHB.pdf
7. Stokmaier D et al. Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis AAN 2018: abstr. S36.002.
8. Argumentaires des recommandations "Vaccinations et SEP". Lebrun C et Vukusic S, pour le groupe SFSEP et SPILF FRANCE4MS; site: SFSEP.org
9. Lebrun C, Vukusic S, pour la SFSEP et FRANCE4MS. Fiches pratiques vaccinations et sclérose en plaques. *Pratique Neurologique* 2019.
10. Lebrun C, Vukusic S, French Group for Recommendations in Multiple Sclerosis (France4MS), the Société Francophone de la Sclérose En Plaques (SFSEP). Immunization and multiple sclerosis: recommendations from the French Multiple Sclerosis Society. *Rev Neurol* 2019;175(6):341-57.

C. Lebrun-Fréney et S. Vukusic déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.