

**CRC SEP**  
Marseille

Centre de ressources et de compétences - Sclérose en plaques



Prévenir les risques infectieux sous traitements  
**Vaccination**



James Phipps, 8 ans

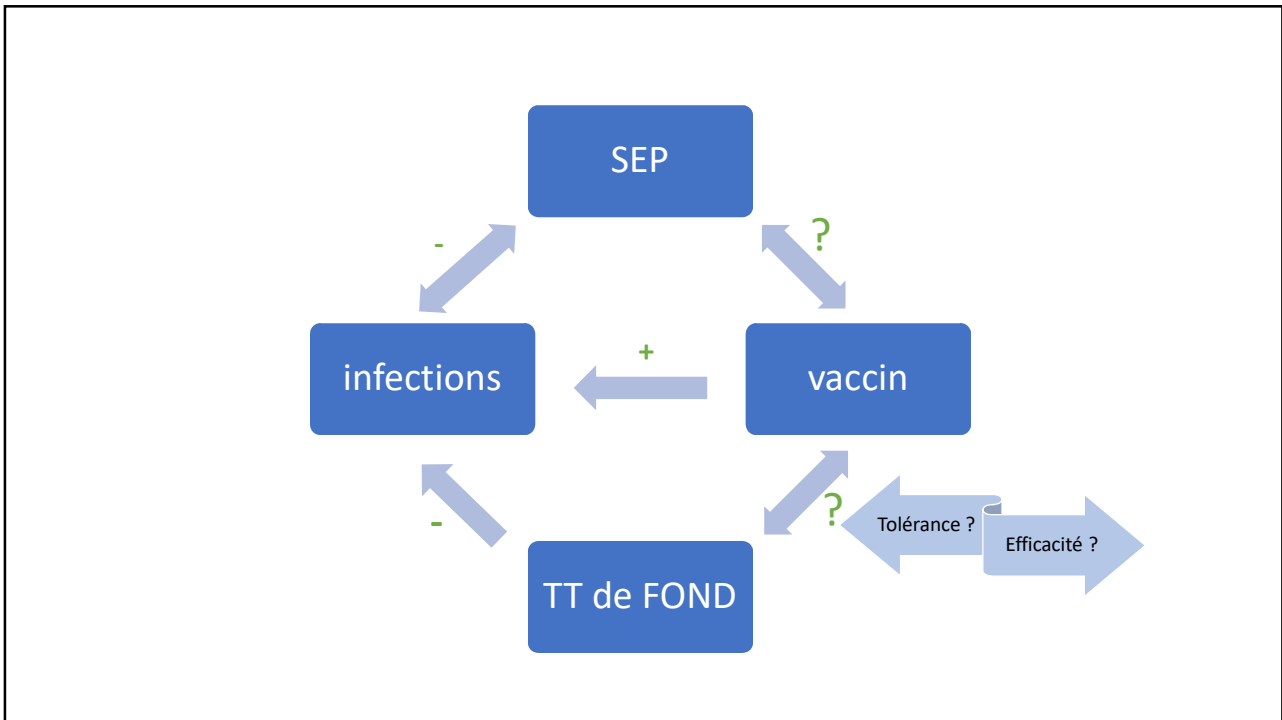


Ateliers du CRC SEP mars 2022

Audrey Rico – Lamy



Joseph Meister, 9 ans



# Vaccin contre la fièvre jaune ?

## Farez Arch Neurol 2011

7 patients (sous IFN ou Ag) vacciné YF / 7 MS vaccinés grippe  
 Étude prospective self-controlled clinique IRM ts les 3 mois x 24 mois  
 Comparaison TAP : période « at risk » entre [J7 à S5],  
 1 ans avant et [S5 à M12] après  
 IRM new T2 et G+ IRM avant V, M3, M6, M9, M12

- ⇒ Augmentation significative du TAP pd la période « at risk »
- ⇒ Augmentation significativement du nbre moy de newT2 et Gado + à M3 et M6 par rapport à M-12 et M9

Patient No./Sex/Age, y	Disease Duration, mo	Treatment	EDSS Score		During Follow-up, No.			After Vaccination	
			Study Entry	End of Follow-up	Relapses	New or Enlarging T2 Lesions	Gadolinium-Enhancing Lesions	Time to First Exacerbation, d	Clinical Picture at 1-5 wk
1/F/33	36	Interferon beta-1a	1.0	4.0	3	4	2	15	Optic neuritis
2/F/35	44	Interferon beta-1a	2.0	4.0	2	4	4	22	Myelitis
3/F/28	42	Interferon beta-1a	1.5	1.5	4	2	2	21	Internuclear ophthalmoplegia
4/M/32	38	Glatiramer acetate	1.5	3.5	3	5	3	32	Diplopia, myelitis
5/M/40	50	Interferon beta-1a	2.0	4.0	2	6	4	28	Myelitis
6/F/38	48	Glatiramer acetate	1.5	1.5	0	0	0	0	
7/F/39	62	Glatiramer acetate	2.0	2.0	0	0	0	0	

Table 2. Exacerbation Rates During and Outside the At-Risk Period

Period	Time, Patient-Years	Exacerbations, No.	Annual Exacerbation Rate
At risk	0.58	5	8.57 <sup>a</sup>
Nonrisk	13.42	9	0.67

<sup>a</sup>Rate ratio = 12.778 (95% confidence interval, 4.28-38.13;  $P < .001$ ).

## Papeix et al MSJ 2021 :

Cohorte rétrospective OFSEP  
 32 patients vaccinés/ 96 patients non vaccinés  
 appariés en âge sexe et TAP l'année précédent le vaccin

Critères : risque de poussée pd 12 mois après vaccin  
 Délai de la première poussée - EDSS à un an

pas de différence entre les groupes  
 Prise en compte des traitements dans l'analyse statistique

## Huttner N2 2020

23 patients étude self-controlled rétrospective  
 3 périodes :

- PEP pre exposure periode= 12 mois avant
- ERP exposure risk periode= 3 mois après
- PRP post risk periode = 9 mois suivants

Comparaison TAP et new T2 et G+ Entre les trois périodes

- ⇒ Pas d'augmentation significative du TAP et de l'activité radiologique pd la periode « at risk »

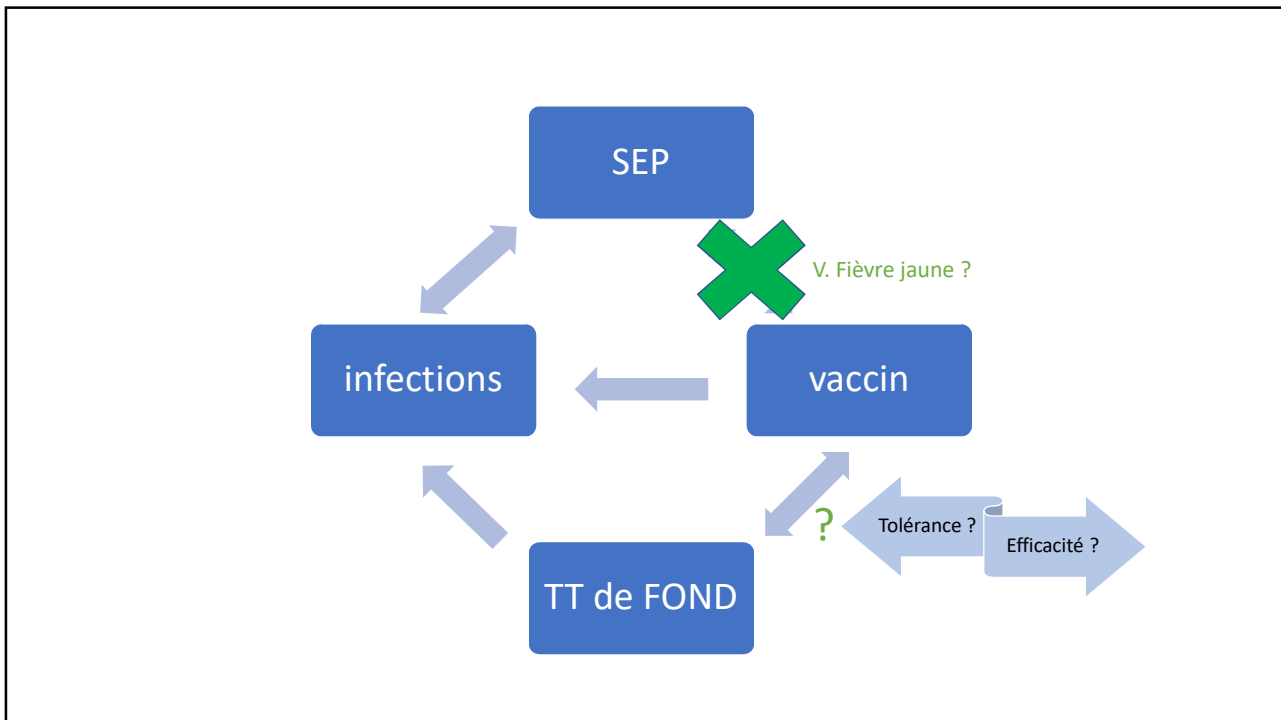
Table 2. Multiple sclerosis relapses in the pre-exposure risk period, the exposure-risk period, and the postrisk period (the 12 months before, the 3 months after, and the 4 to 12 months after YF vaccination, respectively)

	PEP	ERP	PRP
No. of relapses	12	1 <sup>a</sup>	3
No. of patients with relapses (%) <sup>a</sup>	9 (39)	1 (4)	3 (13)
Incidence rate (relapse/patient-year) <sup>b</sup>	0.52	0.17	0.13

Abbreviations: ERP = exposure-risk period; PEP = pre-exposure period; PRP = postrisk period; YFV = yellow fever vaccine.  
<sup>a</sup> $\chi^2$  value is 0.010 for comparison between pre-exposure risk period and exposure-risk period (Fisher exact).  
<sup>b</sup>Rate ratio is 0.333 (95% CI 0.008-2.253) for the exposure-risk period vs the pre-exposure period.  
<sup>c</sup>Relapse occurred 32 d after YFV.

BIAIS : 8/23 sous NTZ lors du Vaccin  
 14/23 sous tt de haute efficacité à M3

Bonne Tolérance du vaccin chez 8 patients sous NTZ



Femme de 42 ans

Vit monastique

SEP évoluant depuis 2009 Diplopie

IFN 2011 – 2012 activité clinique et radiologique

GILENYA 2012-2014 activité clinique et radiologique

TYSABRI 2014 – 2016 : 24 cures

Séroconversion JCV (index 3,40)

Proposition de relais par RITUXIMAB

Bilan : vaccinations de l'enfance non connues, aucun vaccin depuis 2009

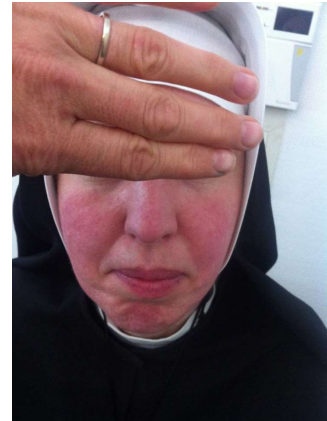
sérologies VHB et Rougeole Oreillons négatives



## Question 1

Quelles vaccinations proposées ?

- A. VHB J0 -J7 - J21
- B. dTcaP
- C. Prevenar 13 J0 puis pneumovax J28
- D. Priorix
- E. Gardasil



**11 mai** PRIORIX (primo-vaccination) sans problème immédiat.

**21 mai**, AEG céphalées nausées fièvre

**24 mai** éruption cutanée morbiliforme débutée par le visage.

La fièvre a disparu le 25 mai

**Rougeole après Priorix** sous Natalizumab (28 avril)




## Vaccins Vivants : incompatibles avec les TT de fond sauf IFN –AG

### Vaccins vivants :

- Varicelle
- Zona
- Rougeole, oreillons, rubéole
- Fièvre jaune
- BCG
- Rotavirus

### Contre indiqués :

- Pendant **3 mois après corticoïdes**
  - Bolus forte dose ie > 500 X 3 j
  - 20 mg /j pendant 2 semaines et plus
- Sous **traitements de fond** à l'exception IFN et AG :
  - **4 semaines avant**
  - **après élimination**  **rebond !**

⇒ Vérification du carnet de vaccination et des sérologies

⇒ puis réalisation avant initiation des traitements ou sous IFN et AG

## Influences des TT de fond sur la réponse vaccinale

	Influenza	Diphterie - Tétanos	Pneumo- 23	meningo ACWY ou KLH	Covid ARNm
		réponse humorale secondaire T-dépendante	réponse humorale B-dépendante	réponse à un nouvel antigène	
IFN	=	=	=	=	=
AG	↓	?	?	?	=
DMF	?	=	=	=	=
TERI	↓	?	?	?	=
NTZ	↓ durée	=	?	=	=
FINGO	↓↓	↓↓	↓		↓↓ humorale et cellulaire
anti CD20	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓ humorale

Ciotti 2020, Lebrun 2019

## Quelles vaccinations prescrire ?

### Calendrier vaccinal de l'adulte

	Vaccins contre :	18-24 ans	25 ans	35 ans	45 ans	65 ans	> 65 ans
Recommandations générales	Diphthérie (d), Tétanos (T), Poliomyélite (P)		Rappel dTcaP <sup>1</sup> ou dTP si dernier rappel de dTcaP < 5 ans		Rappel	Rappel	Rappel à 75, 85 ans...
	Coqueluche acellulaire (ca)						
	Grippe						1 dose annuelle
	Zona						Entre 65 à 74 ans : une dose <sup>2</sup>
	Coqueluche acellulaire (ca)			1 dose dTcaP chez l'adulte jusqu'à 39 ans révolus, n'ayant pas reçu de rappel à 25 ans			
Rattrapage	Méningocoque C (vaccin conjugué)	1 dose <sup>3</sup>					
	Papillomavirus humains (HPV) chez les jeunes femmes et les jeunes hommes	3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois ou 0, 2, 6 mois (jeunes jusqu'à l'âge de 19 ans révolus)					
	Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)	Atteindre 2 doses au total chez les personnes nées depuis 1980					
	Rubéole	1 dose de ROR chez les femmes non vaccinées en âge de procréer					
Populations particulières et à risque	Coqueluche acellulaire (ca)	Cocooning <sup>1</sup> : personnes non vaccinées depuis l'enfance ou pour les adolescents ou adultes de moins de 25 ans dont la dernière injection remonte à plus de 5 ans : 1 dose de dTcaP <sup>1</sup> . Pour les personnes antérieurement vaccinées à l'âge adulte et à nouveau en situation de cocooning, revaccination si la dernière dose de vaccin coquelucheux date de plus de 10 ans (délai minimal d'un mois entre 1 dose de dTP et 1 dose de dTcaP <sup>1</sup> )					
	Grippe	1 dose annuelle si risque particulier <sup>4</sup>					
	Hépatite A	2 doses selon le schéma : 0, 6 mois si exposition à un risque particulier <sup>5</sup>					
	Hépatite B	3 doses selon le schéma : 0, 1, 6 mois si exposition à un risque particulier <sup>5</sup> . Pour certains cas particuliers, cf. infra <sup>6</sup>					
	Méningocoque ACYW (conjugué)	1 dose au contact d'un cas <sup>10</sup>					
	Méningocoque B	2 doses à un mois d'intervalle chez les personnes ayant un déficit en complément ou en properdine, recevant un traitement anti-C5 ou aspléniques et chez les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques					
	Pneumocoque	Pour les adultes à risque élevé d'infection invasive à pneumocoque <sup>1</sup> , voir les différents schémas vaccinaux et tableau (paragraphe 2.11)					
	Varicelle	2 doses <sup>11</sup> si risque particulier					
	Fièvre jaune	1 dose pour les résidents du département de la Guyane ou les personnes issues de la métropole qui y séjournent ou souhaitent s'y rendre sauf cas particuliers cf. chap 2.4 <sup>12</sup>					
	Papillomavirus humains (HPV)	Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) jusqu'à 26 ans					

Nota bene : les vaccins indiqués sur fond jaune existent sous forme combinée, Encadrés verts co-administration possible.

Juillet 2021

**DTP**

**Ca** : si contact bb < 6 mois et dernier > 5 ans

**Hem** si jamais fait

**VHB +++**

**ROR** : 2 doses né > 1980 avant fonction séro

**VZV +++**

**Pneumocoque**

**Si voyage**

**Fièvre jaune, VHA**

**Zona ?**

**HPV ?**

## En pratique

### Prioritaires

- **dTcaPhem** : pentavac ou équivalent (+ vhb si nécessaire. Hexavalent) si > 5 ans ; **puis DTP** tous les 10 ans
- **Varicelle** : si sérologie négative : **Varivax** S0 - S4 ( 1 mois avant tt) / **Varilrix** S0 - S6 // **une seule si urgence**
- **Rougeole** : ROR **Priorix** au minimum 1 idéalement 2 (espacés d'au moins un mois) // **une seule si urgence**
- **VHB** : M0 M3 M6 ou procédure accélérée : **J0, J7, J21 puis M12**
- **Pneumocoque** = **Prevenar 13 à S0** puis Pneumovax à S4 ou S8 (**puis** sous antiCD20 Pneumovax tous les 5 ans)

### A discuter

- **Grippe** 1x/ ans si DMT ou EDSS > 3.5
- Voyageurs : **fièvre jaune un vaccin**, VHA ...
- **Zona** si ATCD de varicelle = **Zostavax®** une dose
- **Papillomavirus** : femme et homme homosexuel jusqu'à 45 ans : M0 - M2 - M6
- **Entourage** : grippe, varicelle, ROR, coqueluche

Neurology 2019; Lebrun 2019; MSJ Riva 2020;

## Le bon timing ?

- Précocement après le diagnostic, Pas de restriction sans DMT et sous IFN et AG
- **vaccins vivants** : contrainte de sécurité
  - bolus : 3 mois après
  - début DMT ou la grossesse : au moins 1 mois avant
  - sous antiCD20 : après repopulation B pour (> 6 mois)
  - après arrêt autres DMT : délai fonction durée d'élimination △ rebond
- **autres vaccins** : contrainte d'efficacité
  - bolus : 1 mois après
  - instauration DMT : au moins 2 sem avant
  - sous antiCD20 : après repop B ( en moy 8 - 9 mois après administration)

## Administrations concomitantes possibles :

- vaccins inactivés: le même jour ou à n'importe quel intervalle
- vaccin vivant et vaccins inactivés : le même jour ou à n'importe quel intervalle
- **2 vaccins vivants viraux : le même jour ou à 4 semaines d'intervalle**

Ex : co-administration possible du vaccin Priorix + DTP + Prevenar



## Impact of siponimod on vaccination response in a randomized, placebo-controlled study

OPEN

Mike Ufer, MD, PhD ABSTRACT

Figure 1 Study design

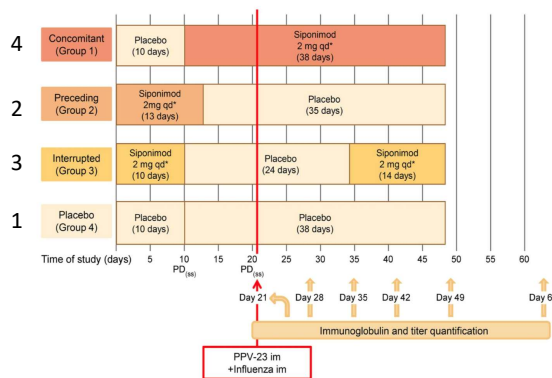


Table 2 Response to influenza vaccination by the antigen and treatment group

	A/California			A/Texas		
	Baseline	Day 28	Ratio	Baseline	Day 28	Ratio
Concomitant	14.7 (178.0)	186.7 (394.8)	12.7	17.1 (269.8)	116.6 (313.5)	6.8
Preceding	27.6 (189.3)	780.2 (102.1)	28.3	19.8 (234.1)	243.7 (406.4)	12.3
Interrupted	28.9 (376.7)	574.7 (190.2)	19.9	27.1 (282.6)	312.2 (372.1)	11.5
Placebo	18.8 (162.8)	442.2 (208.1)	23.5	23.0 (261.2)	305.7 (263.0)	13.3

	A/California			A/Texas		
	n (%)	Difference vs placebo (95% CI)	p Value	n (%)	Difference vs placebo (95% CI)	p Value
Concomitant	20/27 (74.1)	-0.13 (-0.33, 0.08)	0.0482	13/27 (48.1)	-0.29 (-0.54, -0.03)	0.4539
Preceding	26/28 (92.9)	0.06 (-0.09, 0.22)	<0.0001	20/28 (71.4)	-0.05 (-0.28, 0.17)	0.0157
Interrupted	20/28 (71.4)	-0.15 (-0.36, 0.06)	0.0827	17/28 (60.7)	-0.16 (-0.40, 0.08)	0.1239
Placebo	26/30 (86.7)	—	—	23/30 (76.7)	—	—

Abbreviations: CI = confidence interval; CV% = coefficient of variation (calculated as ratio of SD to mean data); GMT = g Responders were defined by a  $\geq 4$ -fold titer increase at day 28 compared with baseline. A noninferior response was statis

=> Amélioration de la réponse avec la suspension du traitement 7 j avant et 7 j après le vaccin

- Vacciner tôt : reco pop générale + immunodéprimés à partir carnet de santé et sérologies
- Idéalement avant DMT et à distance de corticoïdes :

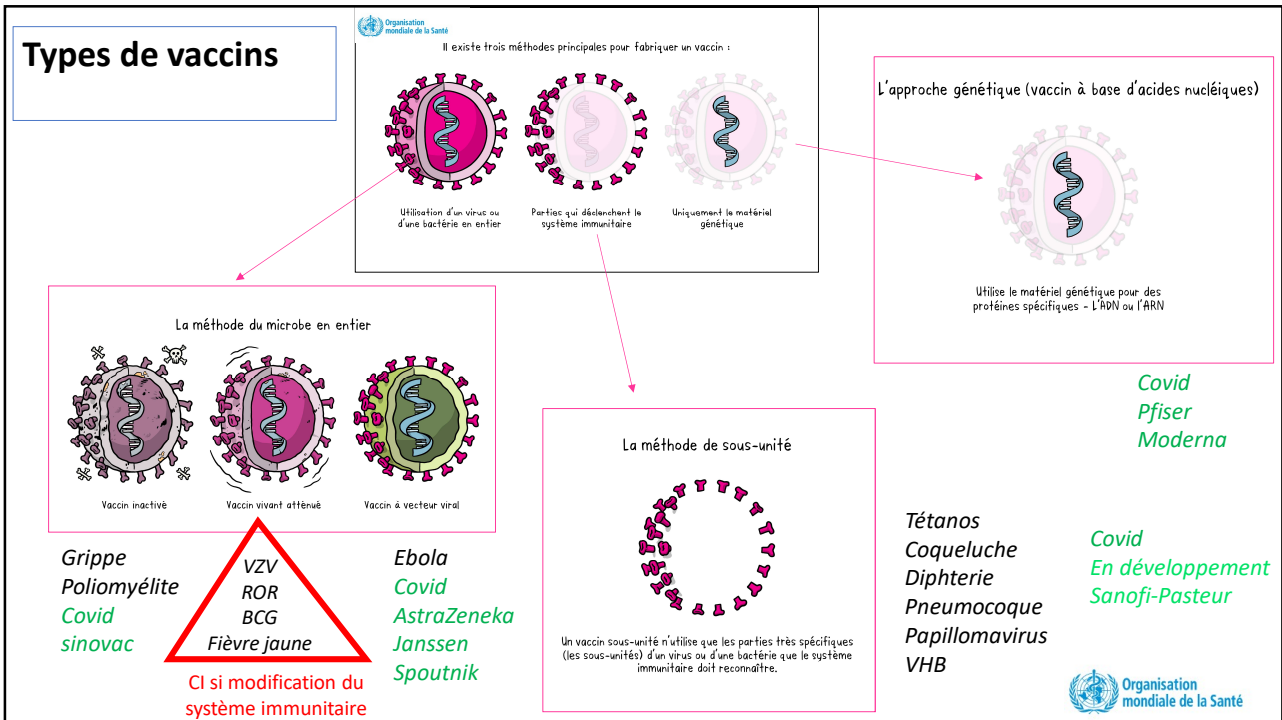
	Vaccins inactivés	Vaccins vivants
Avant début DMT	2 semaines	4 semaines
Après Corticoïdes	4 semaines	3 mois (à réévaluer en situation d'urgence)

- Améliorer réponse :
  - Rappel plus fréquents et contrôles sérologiques sous DMT
  - Vaccination lors repopulation B sous anti CD20
  - Suspendre Fingo et Sipo autour du vaccin
- En situation d'urgence : Prioriser + administration concomitante
- Vacciner l'entourage : VZV grippe VHB ROR ca



Valences vaccinales contenues dans le vaccin	Noms commerciaux des vaccins
BCG (tuberculose)	Vaccin AujVaccines®
Covid-19 <sup>1</sup>	Comirnaty® (BNT162b2) Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) COVID-19 Vaccine AstraZeneca® (AZD 1222) Vaccin Covid-19 Janssen (Ad26.COV2.S)
Diphtérie / Tétanos	vaccin disponible sur demande d'une ATU nominative
Diphtérie / Tétanos / Poliomyélite	Revaxis® (valences dTP)
Diphtérie / Tétanos / Coqueluche / Poliomyélite	Enfants (valences DTCaP) : InfanrixTetra® / Tetravac-acellulaire® Adolescents et adultes (valences dTcaP) : BoostrixTetra® / Repevax®
Diphtérie / Tétanos / Coqueluche / Poliomyélite / Haemophilus influenzae b	InfanrixQuintia® Pertivax®
Diphtérie / Tétanos / Poliomyélite / Coqueluche / Haemophilus influenzae b / Hépatite B	Infanrix Hexa® Hexyon® Vaxelis®
Fièvre jaune	Stamari®
Grippe saisonnière	Vaxigrip tetra® Influvac tetra® Etevid®
Haemophilus influenzae b	Act-Hib®
Hépatite A	Enfants (12 mois à 15 ans) : Havrix® 720 U / Avaxim® 80 U Adolescents (à partir de 16 ans) : Avaxim® 160 U / Havrix® 1440 U Adultes : Avaxim® 160 U / Havrix® 1440 U / Vaqta® 50 U
Hépatite B	Enfants : Engerix® B10 µg / HBVaxpro® 5 µg Adolescents et adultes (à partir de 16 ans) : Engerix® B20 µg, HBVaxpro® 10 µg
Hépatite A & Hépatite B	Adolescents et adultes (à partir de 16 ans) : Twinrix® Adulte
Leptospirose	Spirolept®
Méningocoque A, C, Y, W	À partir de l'âge de 6 semaines : Nimenrix® (conjugué) À partir de l'âge de 2 ans : Menveo® (conjugué)
Méningocoque C	Menjugate® / Neisvac® (vaccins conjugués)
Méningocoque B	Bevaxero®
Papillomavirus humains (HPV)	Ciavaxix® (vaccin bivalent) Gardasil® (vaccin nonavalent)
Pneumocoque	Prevenar 13® (conjugué) Pneumovax® (non conjugué)
Poliomyélite	Imovax Polio®
Rage	Vaccin rabique Pasteur® Rabipur®
Rougeole / Oreillons / Rubéole	M-M-RVaxPro® Priorix®
Tétanos	Ce vaccin n'existe que sous forme associée à d'autres valences dans des vaccins tri, tétra, penta ou hexavalents
Varicelle	Varilrix® Varivax®
Zona	Zostavax®

<sup>1</sup> Pour la mise à jour des vaccins disponibles contre la Covid 19 se référer au calendrier complémentaire spécifique Covid 19 actualisé tout au long de l'année 2021 et disponible en ligne sur le site du ministère de la santé ainsi que sur le site de l'ANSM



## Bilan pré- thérapeutique

- Interrogatoire :
  - Carnet de santé : viroses infantile (ROR VZV) et état des vaccinations
  - Signes fonctionnels urinaires et Infections urinaires
  - Fausses routes et infections respiratoires
  - Dysplasie Col ou HPV
  - Antécédents dermato
  - Projet de voyage zone endémie fièvre jaune
- Sérologies :
  - Agents neurotropes : JCV, VZV, HSV, CMV, EBV, rougeole, BW
  - VIH VHB VHC
- Quantiféron TB ou IDR tuberculine
- DFIG
- Bilan urologique et ORL si signes fonctionnels ou antécédents infectieux
- Vaccinations