



Faculté de médecine

Année 2019

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Lucile Gleyze

Née le 27/04/91 à Aix-Les-Bains (73)

SCEPTICISME ENVERS LA VACCINATION DES PATIENTS ATTEINTS DE SCLEROSE EN PLAQUES

Présentée et soutenue publiquement le 16 Septembre 2019 devant un jury composé de :

Président du Jury : **Professeur Philippe CORCIA, Neurologie, Faculté de médecine de Tours**

Membres du Jury :

Docteur Stéphane BELTRAN, Neurologie, PH, Faculté de médecine de Tours

Professeur Louis BERNARD, Maladies infectieuses et tropicales, Faculté de médecine de Tours

Professeur Bertrand DE TOFFOL, Neurologie, Faculté de médecine de Tours

Professeur Emmanuel RUSCH, Épidémiologie, Économie de la santé et prévention, Faculté de Médecine de Tours

Directeur de thèse : Docteur Aude MAUROUSSET, Neurologie, PH, Faculté de médecine - Tours

Résumé en français

Introduction : Le scepticisme envers la vaccination est un problème de santé publique, particulièrement marqué en France avec une prévalence estimée à 46%. Ce sujet n'a jamais été étudié chez les patients atteints de sclérose en plaques (SEP). Or, cette population nous paraît particulièrement intéressante à étudier du fait d'une controverse sur l'implication de la vaccination dans la survenue de certains cas de SEP. Ensuite, ces patients sont plus sujets aux pathologies infectieuses en raison des traitements immunosuppresseurs et les conséquences des maladies infectieuses peuvent être plus sérieuses que chez les sujets sains. Les vaccinations sont donc recommandées dans cette population.

Méthodes : Entre Septembre 2018 et Avril 2019, nous avons distribué des questionnaires anonymes aux patients atteints de SEP dans certains hôpitaux de la région Centre et par mails par l'intermédiaire du réseau Neurocentre. Nous avons comparé les données de 158 patients par des analyses statistiques univariées.

Résultats : La prévalence du scepticisme envers la vaccination était de 55,7% chez les patients atteints de SEP. Les facteurs de risque associés au scepticisme étaient un antécédent d'effet indésirable après un vaccin ($p < 0,01$), la peur des effets indésirables ($p < 0,01$), notamment la peur de survenue d'une poussée, le faible niveau de confiance envers le neurologue ($p < 0,05$), la consultation de médecins pratiquant des médecines non allopathiques ($p < 0,05$). En revanche, la durée de la maladie, le degré de handicap, l'absence de traitement de fond de la SEP, la fréquence du suivi médical, et la recherche d'informations sur les vaccins par le biais d'internet n'étaient pas associés au scepticisme.

Conclusion : Il s'agit de la première étude réalisée sur le scepticisme envers la vaccination chez les patients atteints de SEP et elle nous montre que sa prévalence est importante. Cette étude, bien que locale et à petite échelle nous démontre qu'il est primordial de mieux informer nos patients sur la vaccination pour obtenir une meilleure acceptation.

Mots clefs : infections ; scepticisme ; sclérose en plaques ; vaccination.

Abstract:

Background: Vaccine hesitancy (VH) is an emerging worldwide issue that particularly affected French population. Multiple sclerosis (MS) patients are targeted by vaccination but are likely to be affected by VH because of the controversy around the link between vaccine and occurrence of MS. The main objective of with study was to determine prevalence of VH in MS patients.

Methods: This is a regional prospective study conducted for 7 months. The survey consisted in anonymous questionnaires distributed to MS patients. We collected data on MS, VH according to the definition of Strategic Group of Expert working group on VH and identified risks factor of VH in literature. We used chi-square and independent-sample t-test to identify differences between people who responded to the definition of VH and those who does not.

Results: We included 158 MS patients with 74,7% of women. Mean age was 45 years old. The prevalence of vaccine hesitancy was 55,7% in MS patients. Identified risks factors of VH were fear of adverse event ($p<0,01$), past experience of adverse event after a vaccine ($p>0,01$), university studies ($p=0,03$), non-allopathic practitioner follow up ($p<0,05$), low confidence in the neurologist ($p<0,05$). Half of the patients thought there is a link between vaccines and occurrence of MS. A proportion of 41,8% of patients reported to be worried about the risk of relapse after a vaccine. Sixty-eight patients (43%) have ever refused at least one vaccine during their life.

Conclusion: VH was particularly high in French MS patient. Regarding new recommendations about vaccination in MS this study highlight the necessity to improve acceptance of vaccination in this population.

Keywords: Infection; Multiple Sclerosis; Prevention; Vaccine hesitancy.

Abréviations

DTP : Diphtérie Tétanos Polio

HAS : Haute Autorité de Santé

HPV : HumanPapillomaVirus

OFSEP : Observatoire Français de la Sclérose En Plaques

OMS : Organisation mondiale de la santé

ROR : Rougeole Oreillons Rubéole

SEP : Sclérose En Plaques

SEP PP : Sclérose En Plaques Progressive Primaire

SEP RR : Sclérose En Plaques Rémittente Récurrente

SEP SP : Sclérose En Plaques Secondairement Progressive

VHB : Virus de l'Hépatite B

VZV : Virus Zona Varicelle

UNIVERSITE DE TOURS

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Philippe ARBEILLE

Pr Catherine BARTHELEMY

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Pierre COSNAY

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL Pr. Dominique GOGA

Pr Alain GOUDEAU

Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ Pr Gérard LORETTE

Pr Roland QUENTIN

Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie

MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique.....	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIABO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs || POTIER Alain | Médecine Générale |
| ROBERT Jean | Médecine Générale |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BARBIER Louise.....	Chirurgie digestive
BERHOUEZ Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUULT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DENIS Frédéric.....	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLOIN Antoine.....	Réanimation
GUILLOIN-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....Neurosciences
BOREL Stéphanie.....Orthophonie
MONJAUZE Cécile.....Sciences du langage – orthophonie
NICOGLOU Antonine.....Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

RUIZ Christophe..... Médecine Générale
SAMKO Boris..... Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves..... Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe..... Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice..... Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric..... Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric..... Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William..... Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire..... Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie..... Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel..... Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice..... Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A mes Maîtres, membres du jury,

Monsieur le Professeur Philippe Corcia :

Pour votre encadrement scientifique, pour la confiance que vous me témoignez, pour le projet professionnel au sein de votre service que vous m'offrez, je tenais à vous témoigner toute ma gratitude. C'est avec le plus profond respect que je vous remercie d'avoir accepté la présidence de ce jury de thèse.

Monsieur le Professeur Bertrand De Toffol :

Pour les connaissances humaines et neurologiques que vous m'avez permis d'acquérir à vos côtés, pour la participation à ce jury de thèse, je tenais à vous remercier.

Monsieur le Professeur Bernard :

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Monsieur le Professeur Rusch :

Je vous adresse toute ma gratitude d'avoir accepté de participer à ce jury et de vous être rendu disponible pour la soutenance.

Madame le Docteur Maurousset :

Je tenais à te remercier pour l'honneur que tu me fais d'avoir accepté de diriger ce travail, et pour l'enseignement que tu m'apportes depuis mon premier semestre d'internat. Tu es un exemple pour tous les internes pour ton dévouement dans la prise en charge de tes patients au quotidien, ta rigueur, la richesse de tes connaissances, ta disponibilité, tes encouragements.

Monsieur le Docteur Beltran :

Merci de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Pour toutes les connaissances scientifiques que tu m'as transmises, pour ton humanité au quotidien, et pour ta gentillesse, encore merci.

Remerciements

A Steven, pour m'avoir emmenée dans cette aventure tourangelle, pour ta capacité à me faire rire tous les jours.

A Papa et Maman, Stéphanie, Jérôme, et Emie, Sylvain, Juliette et Lana, Thomas, Mayra et Cassandra ; parce que la famille compte plus que tout pour moi et parce que les (9774)kilomètres qui nous séparent ne comptent pas.

A Lionel, Gaëlle, Kévin, Clio, Tom, Lili, Erwan et Louise ; parce que vous faites désormais partie de ma famille. Gaëlle, merci encore pour le temps que tu as pris sur tes vacances pour relire consciencieusement ce travail.

A Eglantine et Mathieu, parce que nos SMS quotidiens ont remplacé nos marches au bord de l'Isère. Merci pour ton soutien à toute épreuve. A nos soirées, nos balades, nos voyages passés et à venir.

A Lauriane, Marine, Mia et Valentine, mes fidèles amies, présentes dans les moments de joie, comme dans les moments plus difficiles. A Quentin pour ton amitié. Depuis 10 ans à mes côtés.

A Caroline, parce que la neurologie n'a jamais eu la même saveur qu'en travaillant avec une rhumatologue.

A Sarah, Benjamin, Laura, Fabien et Marie Charlotte, pour tous nos apéros multidisciplinaires.

A mes co-internes, certains déjà devenus grands : Elisabeth, Ines, Céline, Juliette, Christophe, Auriane, Emilie, Astrid, Clémence, Sofiane, Arnaud, Mathieu, Cynthia, Alexandre, Anne Sophie, Nathalie, Rémi, pour toutes nos discussions tant professionnelles que personnelles.

A Mesdames et Messieurs les Docteurs Mariam Annan, Pascal Auzou, Jérémie Belin, Stéphane Beltran, Julien Biberon, Guillaume Cami, Coline Duwicquet, Séverine Debais, Marie Gaudron, Hélène Marie Lanoiselée, Nadège Limousin, Oana Motica, Maud Pallix-Guyot, Julien Praline, Canan Oszancak, pour tous les savoirs que vous m'avez transmis.

Aux équipes paramédicales de jour et de nuit, qui m'ont nourrie au sens propre comme au figuré, fait rire, et tenue éveillée au cours de ces longues heures passées à l'hôpital. Aux secrétaires, qui ont écouté mes longues prosodies monocordes.

Aux patients et à leurs familles dont j'ai été amenée à croiser le chemin, qui m'ont ouvert leur cœur, accordé leur confiance, enseigné la difficulté de mêler l'humain aux connaissances, et ont renforcé ma passion pour ce métier.

Aux nombreux magasins de Tours, pour m'avoir ouvert leurs portes en repos de garde.

Table des matières

Introduction	13
1- Contexte.....	13
2- Les objectifs.....	15
Matériel et méthodes	15
1- Population.....	15
a) Les patients.....	15
b) Les professionnels de santé.....	15
2- Les questionnaires.....	16
a) Les patients.....	16
b) Les professionnels de santé.....	17
3- Mode de distribution des questionnaires.....	17
a) Les patients.....	17
b) Les professionnels de santé.....	17
4- Période de diffusion des questionnaires.....	17
5- Critères d'évaluation.....	17
6- Méthodes statistiques.....	18
Résultats	18
1- Questionnaires aux patients.....	18
a) Caractéristiques démographiques et cliniques des patients.....	18
b) Prévalence du scepticisme.....	20
c) Informations des patients à propos des vaccins.....	20
d) Scepticisme envers les vaccins et SEP.....	20
2- Questionnaires aux professionnels de santé.....	21
Discussion	22
1- Comparaison de notre échantillon de patients atteints de SEP avec les données de la littérature.....	22
2- Prévalence du scepticisme.....	22
3- Facteurs de risque identifiés de scepticisme envers les vaccins.....	24
a) Peur des effets indésirables.....	24
b) Internet et scepticisme envers les vaccins.....	24
c) Le rôle des médecines non allopathiques.....	26
d) Scepticisme selon le niveau d'études.....	26
4- Le scepticisme selon la nature du vaccin.....	27
5- Scepticisme envers les vaccins et spécificités chez les patients atteints de SEP.....	28
6- Professionnels de santé et scepticisme envers les vaccins.....	30
7- Points forts et limites de l'étude.....	32
Conclusion	33
Bibliographie	34
Annexe	39
1-Annexe 1 : Questionnaire patient.....	39
2-Annexe 2 : Questionnaire aux professionnels de santé.....	44

I-Introduction

1- Contexte :

Le scepticisme envers la vaccination est un problème de santé publique alors que les bénéfices des vaccins ne sont plus à démontrer dans la prévention de certaines maladies infectieuses à l'échelle individuelle et collective. La vaccination est l'une des méthodes les plus efficaces et des moins coûteuses pour la prévention des maladies infectieuses.

Aucun vaccin n'est efficace à 100% mais la vaccination contre certaines maladies a permis leur éradication. Un taux très élevé de vaccination dans une population permet une couverture collective contre certaines maladies transmissibles.

Le groupe SAGE (Strategic Advisory Group of Experts) sur l'immunisation a publié un rapport en 2014 sur le « *scepticisme envers la vaccination* », désormais couramment dénommé « *vaccine hesitancy* » dans la littérature internationale(1). Il y est rapporté que le scepticisme envers la vaccination est un problème international, croissant depuis plusieurs décennies, et la prise en charge de ce problème est définie comme une nouvelle priorité pour l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Ce scepticisme est à l'origine de la réémergence de certaines maladies et d'un coût en terme de santé publique(2). La France est un pays particulièrement touché par le scepticisme envers les vaccins, comme le démontre l'étude de Larson et al. qui montre que 41% des Français pensent que la vaccination n'est pas une pratique sécuritaire(3). Ce taux est le plus élevé parmi les 67 pays étudiés.

Il existe de nombreuses attitudes envers la vaccination que l'on peut considérer comme un continuum entre l'acceptation totale et le refus complet des vaccins recommandés. Le groupe d'experts a défini le « *scepticisme envers la vaccination* » comme un groupe hétérogène au sein de ce continuum comprenant : des personnes qui refusent certains vaccins et en acceptent d'autres, des personnes qui repoussent l'administration de certains vaccins dans le temps, et certaines personnes qui acceptent les vaccins mais en ayant des doutes sur leur efficacité ou leur innocuité.

Les études sur le scepticisme envers la vaccination se multiplient ces dernières années. Elles concernent surtout le scepticisme des parents envers la vaccination de leurs enfants, le scepticisme des sujets âgés ou des patients diabétiques envers le vaccin antigrippal annuel(4). Certains facteurs de risque ont été identifiés comme étant associés au scepticisme envers la

vaccination : la faible fréquence des consultations avec le médecin traitant(4), le recours aux médecines non allopathiques(5,6), la peur des effets indésirables(5). Les études sur le lien entre le scepticisme envers la vaccination et le niveau social ont montré des résultats contradictoires(3,7). Les sujets de plus de 65 ans ont une vision plus positive des vaccins que les sujets plus jeunes(3).

Cependant, aucune étude ne s'est penchée sur la problématique du scepticisme des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) envers les vaccins. Etudier le scepticisme envers les vaccins dans cette population de patients semble intéressant pour plusieurs raisons.

Tout d'abord, il persiste une controverse sur l'implication de la vaccination dans la survenue de certains cas de sclérose en plaques, apparue dans les années 90. Celle-ci a été particulièrement marquée en France. Dans la pensée collective, il persiste un doute sur l'existence d'un lien, bien que l'analyse complète de la littérature sur ce sujet permet d'écarter l'imputabilité des vaccins dans la survenue de SEP(8).

D'autre part, les patients atteints de SEP sont particulièrement concernés par la vaccination. En effet, suite à une infection, les patients atteints de SEP sont plus « à risque » d'être hospitalisés, d'avoir un sepsis sévère, et ont un plus fort risque de décès que la population générale, notamment suite à une grippe, une infection urinaire ou respiratoire(9,10). Il a été démontré que les infections chez ces patients sont susceptibles d'aggraver les symptômes neurologiques (concept de pseudo-poussée)(11), ainsi que de déclencher des poussées et d'augmenter la charge lésionnelle cérébrale sur l'IRM et les prises de contraste après injection de gadolinium(12). Cette augmentation du risque de poussées est retrouvée dans les 2 semaines qui précèdent et les 5 semaines qui suivent une infection(13). L'étude de Buljevac et al. publiée en 2002, démontrait que les poussées survenant juste avant ou juste après un épisode infectieux étaient associées à un risque plus important de symptômes neurologiques prolongés, durant plus de 3 semaines(14). De plus, parmi les traitements de fond de la SEP actuellement disponibles, il existe de plus en plus de traitements immunosuppresseurs, favorisant certaines maladies infectieuses pouvant être prévenues par la vaccination. De récentes recommandations d'experts ont été publiées par la Société Francophone de la sclérose en plaques(8). Les experts recommandent, chez les patients atteints de SEP, de tenir à jour le calendrier vaccinal conseillé pour la population générale, devant la preuve scientifique de l'absence de surrisque de poussée suite aux vaccinations. Ils recommandent d'administrer le vaccin antigrippal annuel aux patients atteints de SEP présentant un handicap significatif,

ou aux patients traités par immunosuppresseurs. Pour les patients sous immunosuppresseurs, les experts recommandent l'administration des vaccins conseillés par l'HAS (Haute Autorité de Santé) pour les patients immunodéprimés comme par exemple, le vaccin anti-pneumococcique(15,16). L'étude de Vinogradova et al. suggérait également, devant le surrisque de pneumopathie chez les patients atteints de SEP, d'administrer le vaccin anti-pneumococcique pour ces patients(17). Avant l'introduction d'un traitement de fond par Fingolimod, il est également conseillé, en cas de sérologie VZV négative, de réaliser la vaccination anti-VZV, en l'absence de contre-indication(18).

Pour toutes ces raisons, nous avons souhaité évaluer l'acceptation des vaccins par cette population.

2- Les objectifs :

L'objectif principal de cette étude était de déterminer la proportion de patients atteints de sclérose en plaques remplissant les critères de scepticisme envers la vaccination tels que définis par le groupe SAGE.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les facteurs associés au scepticisme envers la vaccination (critères démographiques : âge, sexe, niveau d'étude) et les critères liés à la SEP (handicap, forme de SEP, ancienneté de la SEP, utilisation d'un traitement de fond). De plus, nous souhaitions décrire les connaissances et les inquiétudes des patients atteints d'une SEP vis-à-vis des vaccins. Enfin, nous souhaitions évaluer les connaissances et les attitudes des professionnels de santé en contact avec des patients atteints de sclérose en plaques (médecins généralistes et neurologues) concernant la vaccination.

II-Matériel et méthodes

Cette étude a consisté en un recueil prospectif multicentrique à visée épidémiologique, observationnel, par l'intermédiaire d'auto-questionnaires entre septembre 2018 et mars 2019.

1- Population :

a) Les patients :

La population étudiée était celle de patients atteints de sclérose en plaques âgés de plus de 18 ans quelle que soit la forme (rémittente récurrente, primaire progressive ou secondairement progressive), et quel que soit le stade de la maladie.

Les patients inclus étaient ceux suivis par le réseau Neuro-centre possédant une adresse mail et les patients consultant ou hospitalisés dans les hôpitaux de Tours, Blois, Orléans et Chartres acceptant de répondre au questionnaire.

Les patients exclus étaient ceux qui avaient moins de 18 ans ou refusant de remplir le questionnaire.

b) Les professionnels de santé :

Les soignants interrogés étaient les neurologues et les médecins généralistes de la région Centre.

2- Questionnaires :

a) Les patients (cf. annexe 1) :

Le questionnaire aux patients a été construit en s'inspirant de données de la littérature sur les facteurs associés au scepticisme envers la vaccination dans d'autres populations étudiées. Nous avons ainsi recueilli des données démographiques (l'âge, le sexe, le niveau d'étude, le département de vie), des données médicales (fréquence des consultations avec le médecin généraliste, le neurologue, le recours aux médecines non allopathiques, le niveau de handicap, la forme de SEP, le traitement de fond, la durée d'évolution de la maladie).

Les questions suivantes concernaient leur ressenti, leurs connaissances et leurs croyances à propos de la vaccination, nous permettant d'identifier les patients présentant un scepticisme tel que défini par le groupe SAGE sur l'immunisation.

Enfin, les dernières questions concernaient leur mode d'accès à l'information concernant la vaccination.

b) Les professionnels de santé (cf. annexe 2) :

Le questionnaire aux soignants les interrogeait sur leurs pratiques, leur formation, leurs connaissances à propos des vaccins, leur prescription de la vaccination pour leurs patients et notamment ceux atteints de SEP.

3- Mode de distribution des questionnaires :

a) Les patients :

Concernant la distribution des questionnaires, nous avons délivré ces questionnaires lors de leur passage en hospitalisation ou en consultation dans les hôpitaux de Tours, Blois, Orléans et Chartres. Ce mode de distribution permettait de garder l'anonymat des patients pour limiter les biais dans les réponses aux questions.

L'autre modalité de diffusion des questionnaires était un envoi par mail par l'intermédiaire des patients suivis par le réseau Neuro-centre, une association qui suit un grand nombre de patients atteints de sclérose en plaques habitant dans la région centre. Les questionnaires étaient également anonymes.

b) Les professionnels de santé :

L'envoi des questionnaires aux soignants se faisait par mail à tous les neurologues de la région Centre et aux médecins généralistes. Les questionnaires étaient également anonymes.

4- Période de diffusion des questionnaires :

Le recueil des données a été réalisé sur 7 mois.

5- Critères d'évaluation :

L'objectif principal était de déterminer le pourcentage de patients présentant les caractéristiques de scepticisme envers la vaccination selon la définition donnée dans l'introduction.

Les objectifs secondaires étaient :

- De déterminer les facteurs associés au scepticisme envers les vaccins chez les patients SEP : critères démographiques (âge, sexe, niveau d'études) et liés à la SEP (niveau de handicap, forme de SEP, ancienneté de la SEP, utilisation d'un traitement de fond).
- De décrire les connaissances et inquiétudes des patients SEP vis-à-vis des vaccins.
- De décrire les connaissances et inquiétudes des professionnels de santé (médecins généralistes et neurologues) vis-à-vis des vaccins.

6- Méthodes statistiques :

Nous avons réalisé une analyse descriptive par pourcentages et nous avons identifié les facteurs associés à un scepticisme par le test du Chi 2 pour comparer deux pourcentages et par le test T de Student pour comparer deux moyennes.

Une valeur de p inférieure à 0.05 était considérée comme significative.

III-Résultats

1- Questionnaires aux patients :

a) Caractéristiques démographiques et cliniques des patients :

Cent cinquante-huit patients ont répondu au questionnaire. La majorité des participants était des femmes ($n=118$; 74,7%). La moyenne d'âge était de 45 ans (entre 23 et 76 ans).

Il y avait 92 (58,2%) patients avec une SEP de forme rémittente récurrente (RR), 30 (19%) avec une forme secondairement progressive (SEP SP), 13 (8,2%) avec une forme progressive primaire (SEP PP) et 23 (14,6%) patients qui ne connaissaient pas la forme.

Près de 2/3 des patients étaient suivis au moins une fois tous les 6 mois (63.3%), 14.6% au moins une fois tous les 3 mois, 17.1% au moins une fois par an, et 5% moins d'une fois par an.

Vingt-et-un patients ne prenaient aucun traitement (13,3%).

La comparaison des caractéristiques démographiques et cliniques entre les patients présentant les critères de scepticisme envers les vaccins et ceux ne présentant pas les critères est détaillée dans le tableau n°1.

Tableau n°1 : Facteurs de risque associés au scepticisme envers les vaccins

	Scepticisme	Absence de Scepticisme	p-value
Caractéristiques socio-démographiques			
Moyenne d'âge (années)	43,7	46,8	0,09
Femmes (%)	77,3	71,4	0,34
Niveau d'études à l'université (%)	53,4	38,6	0,03
Caractéristiques de la SEP			
Forme RR (%)	64,8	50	0,03
Ne connaît pas la forme (%)	9,1	21,4	0,02
Durée de la SEP < 5 ans (%)	22,7	29,4	0,28
5-20 ans (%)	55,7	48,5	0,31
> 20 ans (%)	21,6	22,1	0,93
EDSS < 6 (%)	71,3	58,6	0,06
Aucun traitement (%)	15,3	12,3	0,54
Suivi par le généraliste > 1/6 mois (%)	70,5	64,3	0,3
Suivi par le neurologue > 1/6 mois (%)	78,4	77,1	0,83
Croyances envers la vaccination			
Confiance en l'efficacité (%)	90,7	88,2	0,56
Peur des effets indésirables (%)	81,8	63,8	<0,01
Expérience antérieure de mauvaise tolérance (%)	33,3	10	<0,01
Confiance en son généraliste (%)	79,5	80	0,9
Confiance en son neurologue (%)	86,4	95,7	<0,05
Médecines non allopathiques (%)	72,7	35,7	<0,05
Informations sur les vaccins délivrées par le généraliste ou le neurologue (%)	45,5	32,9	0,06
Informations sur les vaccins recherchées sur internet (%)	35,2	31,4	0,57

EDSS = Expanded Disability Status Score : score de gravité du handicap de la SEP.

b) Prévalence du scepticisme envers les vaccins

La prévalence du scepticisme envers les vaccins était de 55,7%. Soixante-huit patients (43%) avaient refusé au moins un vaccin dans leur vie.

c) Informations des patients à propos des vaccins

La proportion de patients ayant déjà reçu des informations sur la vaccination ne différait pas de manière significative dans les 2 groupes ($p=0,07$). Cette proportion était de 39,9% sur l'ensemble des patients. Plus d'un tiers des patients déclarait avoir déjà recherché des informations sur les vaccins sur internet. Les patients souhaitaient recevoir plus d'informations dans 56,1% des cas, sans différence significative de proportion entre les 2 groupes ($p=0,23$).

d) Scepticisme envers les vaccins et SEP

Près de la moitié des patients pensaient qu'il existe un lien entre la vaccination et la survenue de SEP (50,6%). Cette opinion était significativement associée au scepticisme envers les vaccins ($p<0,01$). Une proportion de 20,2% patients pensait qu'il n'existe pas de lien et 29,1% n'avaient pas d'opinion sur le sujet.

Un taux de 41,8% de patients exprimaient avoir peur du risque de survenue de poussée après un vaccin.

Les patients étaient conscients dans 65,6% des cas que la SEP et les traitements de fond peuvent augmenter le risque de maladies infectieuses. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes ($p=0,30$).

Concernant la vaccination antigrippale annuelle, 25,3% des patients rapportaient l'avoir déjà refusée, 16,5% d'avoir déjà repoussé ce vaccin et 7% de l'avoir déjà réalisé malgré des doutes sur son efficacité ou son innocuité.

Dans la population, 17,1% des patients déclaraient avoir déjà refusé la vaccination contre l'hépatite B, 6,9% celle contre le Papillomavirus et le DTP (diphtérie tétanos polio), 6,3% contre la Tuberculose, la fièvre jaune, 5,7% contre le pneumocoque et la coqueluche, 4,4% le ROR et le VZV.

2- Questionnaires aux professionnels de santé

Cent onze professionnels de santé ont répondu au questionnaire, dont 93,7% de médecins généralistes et 6,3% de neurologues. Parmi l'ensemble de ces professionnels, 18% pratiquaient des médecines non allopathiques.

Le niveau de confiance des professionnels de santé dans les différentes sources d'information sur les vaccins est détaillé dans le tableau n°2.

Tableau n°2 : Confiance envers les informations sur la vaccination en fonction de la source

	Complètement confiance n,(%)	Plutôt confiance n,(%)	Plutôt pas confiance n,(%)	Pas du tout confiance n,(%)
Ministère de la santé et agences de santé	44 (39,6)	62 (55,9)	3 (2,7)	2 (1,8)
Industrie pharmaceutique	3 (2,7)	61 (55)	35 (31,5)	12 (10,8)
Médias (TV, presse, radio)	2 (1,8)	12 (10,8)	57 (51,4)	40 (36)
Sources scientifiques (sociétés savantes, journaux scientifiques)	43 (38,7)	64 (57,7)	4 (3,6)	0
Collègues spécialistes (par exemple : centres de vaccination).	54 (48,6)	54 (48,6)	3 (2,7)	0

Une proportion de 6,3% des médecins pensait qu'il peut exister un lien entre la vaccination et la survenue de SEP.

Parmi les répondants, 95,5% déclaraient conseiller les vaccinations obligatoires, 90,2% la vaccination annuelle antigrippale à leurs patients atteints de SEP, et 92% déclaraient conseiller ce dernier vaccin aux patients sous immunosuppresseurs.

Plus des deux tiers des professionnels de santé (67,9%) souhaitaient recevoir plus d'informations sur le sujet « SEP et vaccins ».

IV-Discussion

1- Comparaison de notre échantillon de patients atteints de SEP avec les données de la littérature

Les données de notre étude sur les caractéristiques démographiques des patients atteints de SEP étaient globalement comparables à celles de l'OFSEP (Observatoire Français de la SEP), la plus grande cohorte française de patients atteints de SEP(19).

Ainsi, cette cohorte comprenait une proportion de 71,1% de femmes ce qui ne semble pas différer de notre population (74,7%). Au dernier suivi, les patients de la cohorte OFSEP présentaient une moyenne d'âge similaire à celle de notre population. La répartition des différentes formes de SEP dans notre étude semblait similaire à celle de cette cohorte (63% de formes RR, 17% SEP SP, 9,4% de SEP PP), malgré les différences de modalités de recueil des données (informations délivrées par le neurologue dans la cohorte OFSEP et déclarées par le patient dans notre travail). Il faut noter que 14,6% des patients répondeurs dans notre étude ne connaissaient pas la forme de leur maladie. Dans la cohorte OFSEP, plus de 30% des patients n'étaient pas traités, alors que seuls 13,3% des patients de notre étude ne l'étaient pas.

2- Prévalence du scepticisme envers la vaccination

Il existe une grande hétérogénéité concernant le taux de scepticisme envers la vaccination retrouvé dans les articles de la littérature. Plusieurs raisons peuvent expliquer cette hétérogénéité. Tout d'abord, il existe une variabilité des définitions utilisées pour le scepticisme, même si la définition du groupe SAGE sur l'immunisation est de plus en plus couramment utilisée depuis sa publication en 2014. Ensuite, les études utilisent des moyens très différents pour mesurer le scepticisme (appels téléphoniques, e-mails, auto-questionnaires, hétéro-questionnaires, interrogatoires en face à face etc.). Enfin, les populations étudiées sont diverses : parents concernant la vaccination de leurs enfants, patients diabétiques, sujets âgés, étudiants, médecins généralistes.

L'étude internationale de Larson et al. retrouvait pour la France un manque de confiance envers la sécurité des vaccins particulièrement élevé, estimé à 45% (3). Ces résultats étaient congruents avec une étude française retrouvant un taux de scepticisme des parents de 46%

parmi lesquels 26% avaient refusé au moins un vaccin, 7% avaient repoussé l'administration d'un vaccin et 13% avaient accepté au moins un vaccin pour leurs enfants malgré des doutes sur celui-ci (7). Un autre travail réalisé en France par appels téléphoniques retrouvait également pour les parents d'enfants de 1 à 15 ans un pourcentage de 46% de scepticisme envers la vaccination, et un pourcentage de 48% de scepticisme concernant les parents de jeunes filles de 11 à 15 ans, cibles du vaccin contre le HPV(20). Dans cette même étude, le pourcentage de scepticisme envers les vaccins était en revanche plus faible chez les sujets âgés de 65 à 75 ans, estimé à 35%.

La prévalence du scepticisme envers la vaccination retrouvée chez les patients atteints de SEP dans notre étude était de 55,7%. Cette proportion était plus élevée que dans les précédentes études menées dans la population française. Il existe différentes hypothèses pour expliquer cette prévalence particulièrement élevée.

Premièrement, la controverse à propos du lien entre vaccin contre le virus de l'hépatite B (VHB) et la survenue de SEP a été particulièrement marquée en France dans les années 90.

Plus de 50% des patients répondant à notre questionnaire pensaient qu'il existe un lien entre les vaccins et la survenue de SEP.

De plus, il existe une ambivalence dans la prise en charge des cas de SEP survenus après une vaccination. En effet, en France, la survenue d'une pathologie démyélinisante après une vaccination obligatoire (par exemple, vaccination contre le VHB chez les professionnels de santé) permet, à ce jour, de reconnaître une présomption d'imputabilité autorisant une qualification d'accident du travail(8).

Cela mène à la persistance d'une confusion dans l'opinion publique alors que le lien entre les vaccins et la survenue de SEP a été scientifiquement écarté(8,21,22).

Il existe également une confusion chez les professionnels de santé. Dans notre étude, 6,3% des médecins généralistes et neurologues ayant répondu pensaient qu'il peut exister un lien entre la vaccination et la survenue de SEP. Dans la littérature, il était retrouvé que 10 à 14% des généralistes pensent qu'il existe un lien probable ou très probable entre le vaccin contre l'hépatite B (23,24) et la survenue de maladies démyélinisantes alors que 79 à 84% rejettent l'existence d'un lien, et 4 à 6% des généralistes français interrogés considèrent qu'il existe un lien entre le vaccin contre le HPV et la survenue de SEP(23,25). Plus de 71% des

généralistes ne recommandent pas la vaccination s'il existe un antécédent familial de maladie démyélinisante(24).

Ces raisons nous semblent expliquer la forte prévalence du scepticisme dans notre population.

3- Facteurs de risque identifiés de scepticisme envers les vaccins

a) Peur des effets indésirables

Dans la littérature, le scepticisme envers les vaccins est plus souvent relié à la peur de survenue d'effets indésirables qu'à des doutes concernant leur efficacité(5,7).

Dans une cohorte d'étudiants français, 94% des participants étaient d'accord, voire fortement d'accord avec la proposition "la vaccination protège la population", mais 92% avaient des doutes sur le rapport bénéfice/risque des vaccins(26).

Les résultats de notre travail sont en accord avec ces données. Presque 90% des participants pensaient que la vaccination est efficace sans différence significative entre les 2 groupes ($p=0.56$), mais le scepticisme envers les vaccins était associé à la peur des effets indésirables ($p<0.01$). Le scepticisme était fortement associé à la présence d'un antécédent de mauvaise tolérance d'un vaccin ($p<0.01$). Ce résultat était aussi retrouvé dans l'étude de Nagata et al. : les patients étaient plus à même de réaliser annuellement le vaccin antigrippal saisonnier si la première expérience d'injection de ce vaccin avait été positive(27).

b) Internet et scepticisme envers les vaccins

Nos résultats ne montraient pas d'association entre l'usage d'internet comme source d'informations sur les vaccins et l'existence d'un scepticisme chez les patients atteints de SEP. Pourtant, de nombreuses études démontrent qu'internet est une source d'information sur les vaccins pour la population générale et une potentielle source de scepticisme envers les vaccins(28–31). Une étude sur l'information concernant la vaccination dans les médias internationaux rapportait un pourcentage de 31% de sites internet ayant un contenu négatif envers les vaccins(32). Dans ces contenus négatifs, 16% rapportaient une sécurité insuffisante des vaccins, 21% contenaient des croyances négatives envers la vaccination d'ordre religieux, philosophique ou politique (poids du gouvernement ou de l'industrie pharmaceutique dans les

programmes de vaccination), 16% critiquaient les programmes de vaccination et leur délivrance, 24% déploraient l'intérêt des vaccins sur l'éclosion et la diffusion des maladies. Il est démontré que les parents recherchant des informations sur internet concernant la vaccination ont une moins bonne perception de l'innocuité des vaccins, de leur utilité, du risque de transmission des infections et sont plus susceptibles de refuser la vaccination pour leurs enfants(28).

La peur des effets indésirables des vaccins est un frein à l'acceptation de la vaccination. Les informations sur internet participent à cette peur. Ainsi, une requête « vaccin aluminium » sur Google® générait un plus grand nombre de résultats qu'une requête « vaccin » ou « vaccination » seule(31).

Une enquête sur les médecins généralistes montre que 24.4% des généralistes ont déjà consulté volontairement ou par hasard des sites internet sur la vaccination et parmi eux, 85.1% reconnaissent que ces sites peuvent entretenir le scepticisme des patients envers les vaccins(23).

L'étude de Getman et al. souligne cependant que les principaux médias et les autorités de santé (journaux papier et télévisés, Wikipédia, Twitter,...) promeuvent une information pro-vaccin, et que les informations négatives sur les vaccins sont principalement générées par des communautés anti-vaccins(33).

Pour lutter contre le scepticisme envers la vaccination, il pourrait être mis en place des sites internet sur le sujet « vaccination et sclérose en plaques » modérés par des experts. Il a été démontré, dans des études sur le scepticisme des parents pour la vaccination de leurs enfants, que le contenu de ces sites était plus modéré, avec un discours moins contentieux, moins agressif et moins négatif que dans les autres sites internet. De plus, la consultation de ces sites modérés par des experts provoquait un effet positif sur le taux de vaccination des enfants (34–36).

Concernant l'information sur la vaccination et la SEP pour les professionnels de santé, les récentes recommandations publiées par Lebrun et al. sont disponibles en accès libre sur le site internet de la société francophone de la SEP(8). Dans notre travail, plus des deux tiers des professionnels de santé souhaitaient recevoir plus d'informations sur le sujet « SEP et vaccins ».

c) Le rôle des médecines non allopathiques

Ce travail montrait une association significative entre le scepticisme envers les vaccins et le recours aux médecines non allopathiques ($p < 0,05$). Ce lien est retrouvé dans plusieurs études(5,37,38). Dans l'étude de Smith et al., environ 3 à 5% des parents rapportent que leur décision de refuser ou de repousser l'administration d'un vaccin a été influencée par un praticien de médecines non allopathiques(39).

Concernant les professionnels de santé, le fait de pratiquer des médecines non allopathiques était associé à une plus forte susceptibilité d'adhérer aux controverses sur les vaccins(23).

L'article de Bryden et al. aborde cette question d'une manière différente(6). Plus que le fait de consulter des thérapeutes ayant des pratiques non allopathiques, le fait d'être favorable aux pratiques non allopathiques est associé au scepticisme envers la vaccination. Les auteurs suggéraient que le scepticisme ne serait peut-être pas directement influencé par un discours anti-vaccin délivré par ces thérapeutes, mais pourrait être en lien avec les caractéristiques des patients en faveur de ces pratiques. Beaucoup de ces thérapeutes auraient un discours en faveur du bénéfice de la vaccination. Les rédacteurs de cet article ont mis le scepticisme envers la vaccination et le fait d'être favorable aux thérapeutiques non allopathiques en lien avec le concept de « croyances magiques pour la santé » chez ces patients.

Cependant, une étude révèle que la pratique de l'homéopathie par un professionnel de santé est associée à une plus faible recommandation vaccinale aux patients et que 11% des médecins pratiquant l'homéopathie déclarent observer chez leurs patients des effets indésirables des vaccins alors que seuls 2% des médecins ne pratiquant pas les médecines non allopathiques déclarent en observer(24).

d) Scepticisme selon le niveau d'études

Certaines études se sont penchées sur le rapport entre scepticisme envers la vaccination et niveau socio-économique. Certains articles montraient, comme dans notre étude, une association entre un niveau d'étude baccalauréat ou post baccalauréat et un taux de scepticisme plus élevé (7,20,38–41). Un niveau d'étude post baccalauréat était associé à un plus fort engagement du patient dans la prise de décisions concernant la santé mais à une confiance plus basse envers les professionnels de santé, les autorités de santé, et l'industrie

pharmaceutique(7). Les hypothèses émises dans la littérature sont qu'il existe probablement chez les patients ayant un niveau d'éducation plus élevé une plus forte volonté de contrôle de sa propre santé et de celle de ses enfants, une volonté d'avoir un mode de vie « plus naturel », de ne pas exposer ses enfants à des produits « chimiques ». Il existe également chez les patients avec un plus haut niveau d'éducation une meilleure confiance dans les médecines non allopathiques, une moins bonne confiance dans les médecines allopathiques, et une défiance concernant les progrès technologiques(42).

Notre étude ne s'est pas intéressée au lien entre revenu familial et scepticisme envers les vaccins. Les données de la littérature sur ce sujet sont contradictoires. Dans certaines études, il n'était pas retrouvé de différence sur le niveau de scepticisme envers la vaccination selon le revenu du foyer familial(7,42), alors que l'étude de Rey et al. retrouvait une association entre un niveau de revenu bas et un plus fort taux de scepticisme, uniquement dans un des sous-groupes de l'étude(20), et que l'étude de Smith et al. retrouvait au contraire un scepticisme plus élevé en cas de revenu familial plus élevé(39).

4- Le scepticisme selon la nature du vaccin

Dans l'étude de Bocquier et al.(7), seuls moins de 2% des parents présentant des critères de scepticisme envers la vaccination émettaient des doutes sur l'ensemble des vaccins disponibles. Les données de la littérature montrent que le vaccin contre la rougeole est plutôt considéré comme étant efficace et sécuritaire, alors que les vaccins contre le VHB, l'HPV et le vaccin antigrippal annuel sont considérés comme plus risqués et moins efficaces(7,20).

Dans notre population, plus d'un quart de nos patients rapportait avoir déjà refusé au moins une fois la vaccination antigrippale saisonnière, bien que ce vaccin soit recommandé par la HAS chez les patients présentant un handicap neurologique significatif ou traités par immunosuppresseurs(15). En effet, la grippe saisonnière est associée, chez les patients présentant des comorbidités neurologiques, à un plus fort risque de pneumopathie, d'hospitalisation, d'admission en service de soins intensifs, mais également à une plus forte mortalité(43,44). Le risque de poussée chez les patients ayant une forme RR de SEP était estimé comme étant 6 fois plus élevé après une grippe qu'après l'administration du vaccin antigrippal, qu'il s'agisse de patients ambulatoires ou de patients en fauteuil roulant(45).

Nous n'avons pas retrouvé de publication spécifique concernant la couverture vaccinale antigrippale des patients atteints de SEP, mais l'étude de Lanternier et al. datant de 2008, rapportait que seuls 24% de patients traités par un immunosuppresseur pour une maladie inflammatoire systémique étaient couverts par ce vaccin. Les raisons exprimées par les patients pour le refus de ce vaccin étaient qu'ils n'avaient pas reçu de recommandation pour le faire par leur médecin dans 58% des cas, la peur des effets indésirables dans 35% des cas, et l'incertitude concernant l'efficacité du vaccin dans 5% des cas(46).

Le deuxième vaccin le plus refusé par nos patients était celui contre le VHB dans 17,1% des cas. Ce fort taux de refus peut être relié à la controverse sur le lien entre ce vaccin et la survenue de SEP.

En revanche, seuls 6,9% des patients avaient refusé le vaccin contre le HPV. Pourtant ce vaccin est l'un des plus touché par le scepticisme. La couverture vaccinale est en hausse mais reste insuffisante(47). Environ un tiers des parents le refusent pour leurs enfants(47,48). Le pourcentage de patients ayant déjà refusé ce vaccin est bien plus faible dans notre étude. Ceci peut être expliqué par le fait que nos patients ont été peu ciblés par ce vaccin. En effet, celui-ci a émergé il y a une dizaine d'années seulement, et est recommandé entre 11 et 19 ans ; or la moyenne d'âge de notre population était de 45 ans.

Dans notre population, 6,3% déclaraient avoir déjà refusé le vaccin ciblé contre la fièvre jaune, vaccin pour lequel l'association à un surrisque de survenue de poussée chez les patients atteints de SEP n'est pas complètement écarté(8).

5- Scepticisme envers les vaccins et spécificités chez les patients atteints de SEP

Dans notre étude, le scepticisme envers la vaccination n'était pas associé à la durée de la maladie, au niveau de handicap, et à l'absence de prise d'un traitement de fond. Le scepticisme n'était pas non plus associé à la fréquence du suivi avec le médecin traitant et avec le neurologue alors que d'autres études ont montré que l'acceptation des vaccins était meilleure en cas de suivi rapproché du patient par le médecin traitant, l'endocrinologue, ou le pédiatre(4,49). Ce résultat peut être biaisé par le mode de recrutement des patients dans notre étude, par le biais des consultations de suivi et des hospitalisations en neurologie. Ainsi, plus de 3/4 des patients étaient suivis au moins une fois tous les 6 mois par leur neurologue. Seuls 5% des patients étaient suivis moins d'une fois par an par leur neurologue.

Le scepticisme était en revanche associé à une forme rémittente récurrente de SEP ($p=0.03$), alors que les patients ne connaissant pas la forme de leur maladie étaient plus nombreux dans le groupe ne répondant pas aux critères de scepticisme ($p=0.02$). Cependant, il faut analyser ces résultats avec précaution. En effet, l'information sur le mode évolutif de la SEP était recueillie à partir de la déclaration des patients, afin de maintenir l'anonymat des patients. Or, 14.6% des patients ne connaissaient pas la forme de leur maladie.

Comme nous l'avons précédemment détaillé, notre étude retrouvait une association significative entre le scepticisme et la peur de survenue d'effets secondaires des vaccins ($p<0.01$). Ainsi, 41,8% de patients exprimaient avoir peur du risque de déclenchement d'une poussée suite à un vaccin. Cependant, les données de la littérature sont rassurantes concernant l'absence de lien entre la vaccination et le déclenchement de poussée de SEP. De manière concordante, il n'est pas non plus retrouvé de majoration des prises de contraste après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale après la vaccination(50,51). Il n'existe qu'une seule exception : le vaccin contre la fièvre jaune, pour lequel il n'existe pas de données suffisantes pour exclure le fait qu'il puisse augmenter ce risque(8).

La confiance dans le neurologue était moins bonne dans le groupe des patients présentant les critères de scepticisme ($p=0.02$). Ces résultats sont cohérents avec de précédentes études concernant le scepticisme des parents concernant la vaccination de leurs enfants. Celles-ci montrent qu'une faible confiance dans les informations données par le médecin généraliste ou le pédiatre est associée à un scepticisme plus important(52–54).

Seuls 65,6% des patients ayant répondu avaient conscience que la SEP et les traitements de fond peuvent augmenter le risque de maladies infectieuses. En revanche, il n'existait pas de différence entre les 2 groupes concernant cette perception du risque infectieux ($p=0.30$). Ces résultats sont discordants avec les données de la littérature. En effet, plusieurs études montrent qu'une faible perception du risque d'attraper une maladie infectieuse et qu'une faible perception de la gravité de l'infection étaient corrélées à une moins bonne adhésion à la vaccination(38,55,56).

Seuls 56.1% des patients souhaitaient avoir plus d'informations sur la vaccination, sans qu'il n'y ait de différence significative entre les 2 groupes ($p=0,23$). Cette proportion était un peu plus faible que pour les parents qui souhaitaient poser des questions sur les vaccins pour leurs enfants dans presque 70% des cas(52).

6- Professionnels de santé et scepticisme envers les vaccins

Il existe un scepticisme envers la vaccination chez les professionnels de santé eux-mêmes. Une étude montre que sur 1712 médecins généralistes interrogés en France, 33% répondaient qu'il existe un lien entre les adjuvants des vaccins et la survenue de complications à long terme. Plus d'un quart des interrogés considéraient que certains vaccins recommandés sont inutiles(25). Un autre article portant sur 693 généralistes interrogés retrouvait que pour 45,7% d'entre eux, il existait une divergence entre les vaccins qu'ils recommandent à leurs patients et les vaccins qu'ils réalisent aux membres de leur famille(57). Ce risque de divergence était plus élevé chez les médecins les plus âgés, chez ceux pratiquant l'acupuncture ou l'homéopathie. Cette divergence concernait surtout les vaccins contre le HPV, le pneumocoque, qu'ils recommandaient plus à leurs patients qu'à leur famille et le vaccin contre le VHB qu'ils recommandaient plus à leur famille qu'à leurs patients.

Dans notre population, près de 95% des professionnels de santé déclaraient avoir confiance en l'information sur les bénéfices et les risques des vaccins délivrée par le ministère de la santé et les agences de santé, par les sources scientifiques, par les médecins spécialistes (par exemple au sein des centres de vaccination). Dans la littérature, les généralistes présentant une meilleure confiance dans les informations délivrées par les institutions recommandaient plus la vaccination à leurs patients(25,58). Ces médecins étaient significativement plus jeunes, travaillaient plus souvent en groupe, avaient un plus grand nombre de consultations par jour, et avaient plus souvent suivi des formations sur les maladies infectieuses que les médecins ayant peu confiance dans les institutions de santé(58).

En revanche, dans notre étude, seuls 57,1% des médecins avaient confiance en l'information sur les bénéfices et les risques des vaccins délivrée par l'industrie pharmaceutique, et 12,5% confiance en l'information sur les bénéfices et les risques des vaccins délivrée par les médias. Un manque de confiance dans l'industrie pharmaceutique et les médias était aussi retrouvé dans la littérature et touchait plus de 70% des interrogés dans une étude sur le scepticisme des parents(52). Dans l'étude de Le Maréchal et al., les généralistes ayant une faible confiance envers l'information délivrée par les médias recommandaient plus la vaccination à leurs patients(23).

La couverture vaccinale des médecins généralistes n'est pas complète. Ainsi, dans le travail de Killian et al., 88% déclaraient être correctement vaccinés contre le DTP, 79.1 % contre la

grippe saisonnière(57). Une proportion de 75.9 % était d'accord pour qu'il leur soit administré un rappel vaccinal contre le VHB si leur taux d'anticorps ne permettait pas une couverture complète.

Dans notre étude, une faible proportion de 6,3% de médecins pensait qu'il peut exister un lien entre la vaccination et la survenue de SEP. Plus de 90% des professionnels étaient favorables à la vaccination antigrippale annuelle et plus de 95% conseillaient les vaccinations obligatoires à leurs patients atteints de SEP. Plus de 90% des médecins prescrivaient le vaccin antigrippal chez les patients sous traitement immunosuppresseur.

Seuls 39,9% des patients atteints de SEP déclaraient avoir déjà reçu des informations sur la vaccination par leurs médecins. Or, les études montrent que les professionnels de santé sont les sources d'informations considérées comme les plus fiables par les patients(59,60).

Le discours du médecin recevant un patient joue donc un rôle fondamental dans l'acceptation de la vaccination. L'étude de Shay et al. s'est intéressée à l'analyse du discours de parents d'enfants non vaccinés contre HPV et à celle du discours de praticiens essayant de les convaincre(61). Le praticien pouvait :

- soit approuver le choix du parent qui souhaitait refuser le vaccin ou avoir un délai pour réfléchir ;
- soit avoir un discours en faveur des bénéfices de la vaccination, mais acquiesçant avec les doutes du patient ;
- soit avoir un discours persistant sur la nécessité de réaliser le vaccin.

En utilisant le premier type de discours, la discussion sur la vaccination n'aboutissait à aucune vaccination anti-HPV, alors qu'en utilisant le dernier type de discours la consultation aboutissait dans presque tous les cas à l'acceptation de la vaccination. En utilisant le dernier type de discours, la durée moyenne de la discussion était de moins de 4 minutes.

D'autres études linguistiques montraient que la discussion à propos de la vaccination des enfants avec leurs parents aboutissait plus souvent à l'administration des vaccins si elle était initiée sur un ton présomptif tel que « Bien, il faut réaliser les vaccins » plutôt que sur un ton interrogatif tel que « Allons-nous réaliser les vaccins aujourd'hui ? », même si cette modalité de discussion est associée à moins bonne satisfaction des parents à la suite de la consultation(62,63). Il semble nécessaire de consacrer plusieurs minutes à cette

discussion(56,61). Il peut être nécessaire de rediscuter de la vaccination sur plusieurs consultations successives pour obtenir l'acceptation du patient(64).

Ces études montrent que, même chez les patients sceptiques, il est possible d'obtenir l'acceptation d'un vaccin, et soulignent l'importance du discours adopté par le praticien.

7- Points forts et limites de l'étude

En l'état actuel de nos connaissances, il s'agit de la première étude s'intéressant au scepticisme envers les vaccins des patients atteints de SEP.

Il existe des limites à cette étude. Premièrement, il s'agit d'une étude de petite taille, régionale, avec un petit nombre de patients. Il existe de potentiels biais de sélection des patients inclus. En effet, il s'agit principalement de patients ayant un suivi hospitalier, ou un suivi par le Réseau Neurocentre. Les patients inclus avaient un suivi médical régulier. L'étude se basait en partie sur des questionnaires envoyés par e-mail. Cette modalité de réponse n'était accessible qu'aux patients ayant un accès internet. Le recueil des données médicales était basé sur des informations fournies par le patient lui-même et non sur la consultation du dossier médical. Ce choix méthodologique volontaire avait pour but de maintenir l'anonymat des questionnaires, afin de favoriser la sincérité des réponses du patient concernant les vaccins, quitte à perdre de la qualité sur les données médicales.

Ces résultats nécessitent d'être contrôlés à plus grande échelle mais sont un premier reflet de l'importance du scepticisme envers les vaccins dans cette population.

V-Conclusion

Ce premier travail souligne la forte prévalence de scepticisme envers les vaccins chez les patients atteints de SEP, malgré les bénéfices des vaccins, en particulier dans cette population à risque élevé d'infections et de complications de ces infections. Les récentes recommandations françaises sur la vaccination des patients atteints de SEP renforcent l'importance de la vaccination de ces patients. Ces recommandations s'inscrivent dans une période de développement de nouveaux traitements immunosuppresseurs dans la prise en charge de la SEP. Ce travail souligne l'importance du rôle des médecins généralistes et des neurologues afin d'améliorer l'acceptation des vaccins chez les patients atteints de SEP. Ainsi, un discours rassurant sur l'innocuité des vaccins et clair sur les bénéfices des vaccins attendus permettrait de diminuer le scepticisme. Pour cela, une meilleure formation des médecins sur l'intérêt et l'innocuité des vaccins dans cette pathologie semble nécessaire.

VI-Bibliographie

1. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, October 2014 – conclusions and recommendations. *Releve Epidemiol Hebd.* 12 déc 2014;89(50):561-76.
2. Rosen JB, Arciuolo RJ, Khawja AM, Fu J, Giacotti FR, Zucker JR. Public Health Consequences of a 2013 Measles Outbreak in New York City. *JAMA Pediatr.* 1 sept 2018;172(9):811-7.
3. Larson HJ, de Figueiredo A, Xiaohong Z, Schulz WS, Verger P, Johnston IG, et al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. *EBioMedicine.* oct 2016;12:295-301.
4. Verger P, Cortaredona S, Pulcini C, Casanova L, Peretti-Watel P, Launay O. Characteristics of patients and physicians correlated with regular influenza vaccination in patients treated for type 2 diabetes: a follow-up study from 2008 to 2011 in southeastern France. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* oct 2015;21(10):930.e1-9.
5. Frawley JE, Foley H, McIntyre E. The associations between medical, allied and complementary medicine practitioner visits and childhood vaccine uptake. *Vaccine.* 01 2018;36(6):866-72.
6. Bryden GM, Browne M, Rockloff M, Unsworth C. Anti-vaccination and pro-CAM attitudes both reflect magical beliefs about health. *Vaccine.* 21 2018;36(9):1227-34.
7. Bocquier A, Fressard L, Cortaredona S, Zaytseva A, Ward J, Gautier A, et al. Social differentiation of vaccine hesitancy among French parents and the mediating role of trust and commitment to health: A nationwide cross-sectional study. *Vaccine.* 29 nov 2018;36(50):7666-73.
8. Lebrun C, Vukusic S, French Group for Recommendations in Multiple Sclerosis (France4MS) and the Société Francophone de la Sclérose En Plaques (SFSEP). Immunization and multiple sclerosis: Recommendations from the French multiple sclerosis society. *Mult Scler Relat Disord.* juin 2019;31:173-88.
9. Nelson RE, Xie Y, DuVall SL, Butler J, Kamau AWC, Knippenberg K, et al. Multiple Sclerosis and Risk of Infection-Related Hospitalization and Death in US Veterans. *Int J MS Care.* oct 2015;17(5):221-30.
10. Marrie RA, Elliott L, Marriott J, Cossoy M, Blanchard J, Tennakoon A, et al. Dramatically changing rates and reasons for hospitalization in multiple sclerosis. *Neurology.* 2 sept 2014;83(10):929-37.
11. Williamson EM, Berger JR. Infection risk in patients on multiple sclerosis therapeutics. *CNS Drugs.* mars 2015;29(3):229-44.
12. Correale J, Fiol M, Gilmore W. The risk of relapses in multiple sclerosis during systemic infections. *Neurology.* 22 août 2006;67(4):652-9.
13. Sibley WA, Bamford CR, Clark K. Clinical viral infections and multiple sclerosis. *Lancet Lond Engl.* 8 juin 1985;1(8441):1313-5.

14. Buljevac D, Flach HZ, Hop WCJ, Hijdra D, Laman JD, Savelkoul HFJ, et al. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain J Neurol.* mai 2002;125(Pt 5):952-60.
15. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019. Haute Autorité de Santé- Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019;
16. Morel J, Czitrom SG, Mallick A, Sellam J, Sibia J. Vaccinations in adults with chronic inflammatory joint disease: Immunization schedule and recommendations for patients taking synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* mars 2016;83(2):135-41.
17. Vinogradova Y, Hippisley-Cox J, Coupland C. Identification of new risk factors for pneumonia: population-based case-control study. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* oct 2009;59(567):e329-338.
18. Epstein DJ, Dunn J, Deresinski S. Infectious Complications of Multiple Sclerosis Therapies: Implications for Screening, Prophylaxis, and Management. *Open Forum Infect Dis.* août 2018;5(8):ofy174.
19. Vukusic S, Casey R, Rollot F, Brochet B, Pelletier J, Laplaud D-A, et al. Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP): A unique multimodal nationwide MS registry in France. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 13 2018;1352458518815602.
20. Rey D, Fressard L, Cortaredona S, Bocquier A, Gautier A, Peretti-Watel P, et al. Vaccine hesitancy in the French population in 2016, and its association with vaccine uptake and perceived vaccine risk-benefit balance. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* avr 2018;23(17).
21. Mouchet J, Salvo F, Raschi E, Poluzzi E, Antonazzo IC, De Ponti F, et al. Hepatitis B vaccination and the putative risk of central demyelinating diseases - A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 14 2018;36(12):1548-55.
22. Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol.* juin 2017;264(6):1035-50.
23. Le Marechal M, Fressard L, Agrinier N, Verger P, Pulcini C. General practitioners' perceptions of vaccination controversies: a French nationwide cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* août 2018;24(8):858-64.
24. François M, Alla F, Rabaud C, Raphaël F. Hepatitis B virus vaccination by French family physicians. *Med Mal Infect.* oct 2011;41(10):518-25.
25. Verger P, Fressard L, Collange F, Gautier A, Jestin C, Launay O, et al. Vaccine Hesitancy Among General Practitioners and Its Determinants During Controversies: A National Cross-sectional Survey in France. *EBioMedicine.* août 2015;2(8):891-7.
26. Seanehia J, Treibich C, Holmberg C, Müller-Nordhorn J, Casin V, Raude J, et al. Quantifying population preferences around vaccination against severe but rare diseases: A conjoint analysis among French university students, 2016. *Vaccine.* 09 2017;35(20):2676-84.
27. Nagata JM, Hernández-Ramos I, Kurup AS, Albrecht D, Vivas-Torrealba C, Franco-Paredes C. Social determinants of health and seasonal influenza vaccination in adults ≥ 65 years: a systematic review of qualitative and quantitative data. *BMC Public Health.* 25 avr 2013;13:388.

28. Jones AM, Omer SB, Bednarczyk RA, Halsey NA, Moulton LH, Salmon DA. Parents' source of vaccine information and impact on vaccine attitudes, beliefs, and nonmedical exemptions. *Adv Prev Med.* 2012;2012:932741.
29. Betsch C. Innovations in communication: the Internet and the psychology of vaccination decisions. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 28 avr 2011;16(17).
30. Allam A, Schulz PJ, Nakamoto K. The impact of search engine selection and sorting criteria on vaccination beliefs and attitudes: two experiments manipulating Google output. *J Med Internet Res.* 2 avr 2014;16(4):e100.
31. Ward JK, Peretti-Watel P, Larson HJ, Raude J, Verger P. Vaccine-criticism on the internet: new insights based on French-speaking websites. *Vaccine.* 18 févr 2015;33(8):1063-70.
32. Larson HJ, Jarrett C, Eckersberger E, Smith DMD, Paterson P. Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: a systematic review of published literature, 2007-2012. *Vaccine.* 17 avr 2014;32(19):2150-9.
33. Getman R, Helmi M, Roberts H, Yansane A, Cutler D, Seymour B. Vaccine Hesitancy and Online Information: The Influence of Digital Networks. *Health Educ Behav Off Publ Soc Public Health Educ.* 2018;45(4):599-606.
34. Daley MF, Narwaney KJ, Shoup JA, Wagner NM, Glanz JM. Addressing Parents' Vaccine Concerns: A Randomized Trial of a Social Media Intervention. *Am J Prev Med.* juill 2018;55(1):44-54.
35. Glanz JM, Wagner NM, Narwaney KJ, Kraus CR, Shoup JA, Xu S, et al. Web-based Social Media Intervention to Increase Vaccine Acceptance: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics.* déc 2017;140(6).
36. Shoup JA, Narwaney KJ, Wagner NM, Kraus CR, Gleason KS, Albright K, et al. Social Media Vaccine Websites: A Comparative Analysis of Public and Moderated Websites. *Health Educ Behav Off Publ Soc Public Health Educ.* 29 déc 2018;1090198118818253.
37. Attwell K, Ward PR, Meyer SB, Rokkas PJ, Leask J. « Do-it-yourself »: Vaccine rejection and complementary and alternative medicine (CAM). *Soc Sci Med* 1982. 2018;196:106-14.
38. Salmon DA, Moulton LH, Omer SB, DeHart MP, Stokley S, Halsey NA. Factors associated with refusal of childhood vaccines among parents of school-aged children: a case-control study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* mai 2005;159(5):470-6.
39. Smith PJ, Humiston SG, Marcuse EK, Zhao Z, Dorell CG, Howes C, et al. Parental delay or refusal of vaccine doses, childhood vaccination coverage at 24 months of age, and the Health Belief Model. *Public Health Rep Wash DC* 1974. août 2011;126 Suppl 2:135-46.
40. Gilkey MB, Calo WA, Marciniak MW, Brewer NT. Parents who refuse or delay HPV vaccine: Differences in vaccination behavior, beliefs, and clinical communication preferences. *Hum Vaccines Immunother.* 04 2017;13(3):680-6.
41. Pearce A, Law C, Elliman D, Cole TJ, Bedford H, Millennium Cohort Study Child Health Group. Factors associated with uptake of measles, mumps, and rubella vaccine (MMR) and use of single antigen vaccines in a contemporary UK cohort: prospective cohort study. *BMJ.* 5 avr 2008;336(7647):754-7.

42. Gilkey MB, McRee A-L, Brewer NT. Forgone vaccination during childhood and adolescence: findings of a statewide survey of parents. *Prev Med.* mars 2013;56(3-4):202-6.
43. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam P-P, Science M, Kuster SP, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 23 août 2013;347:f5061.
44. Sumelahti M-L, Hakama M, Elovaara I, Pukkala E. Causes of death among patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* déc 2010;16(12):1437-42.
45. De Keyser J, Zwanikken C, Boon M. Effects of influenza vaccination and influenza illness on exacerbations in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 15 juill 1998;159(1):51-3.
46. Lanternier F, Henegar C, Mouthon L, Blanche P, Guillevin L, Launay O. Low influenza-vaccination rate among adults receiving immunosuppressive therapy for systemic inflammatory disease. *Ann Rheum Dis.* juill 2008;67(7):1047.
47. Hanson KE, Koch B, Bonner K, McRee A-L, Basta NE. National Trends in Parental Human Papillomavirus Vaccination Intentions and Reasons for Hesitancy, 2010-2015. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 14 sept 2018;67(7):1018-26.
48. Gilkey MB, Calo WA, Marciniak MW, Brewer NT. Parents who refuse or delay HPV vaccine: Differences in vaccination behavior, beliefs, and clinical communication preferences. *Hum Vaccines Immunother.* 04 2017;13(3):680-6.
49. Hueston WJ. Does having a personal physician improve quality of care in diabetes? *J Am Board Fam Med JABFM.* févr 2010;23(1):82-7.
50. Michielsens B, Wilms G, Marchal G, Carton H. Serial magnetic resonance imaging studies with paramagnetic contrast medium: assessment of disease activity in patients with multiple sclerosis before and after influenza vaccination. *Eur Neurol.* 1990;30(5):258-9.
51. Salvetti M, Pisani A, Bastianello S, Millefiorini E, Buttinelli C, Pozzilli C. Clinical and MRI assessment of disease activity in patients with multiple sclerosis after influenza vaccination. *J Neurol.* févr 1995;242(3):143-6.
52. Dubé E, Gagnon D, Ouakki M, Bettinger JA, Witteman HO, MacDonald S, et al. Measuring vaccine acceptance among Canadian parents: A survey of the Canadian Immunization Research Network. *Vaccine.* 25 2018;36(4):545-52.
53. Brown KF, Kroll JS, Hudson MJ, Ramsay M, Green J, Long SJ, et al. Factors underlying parental decisions about combination childhood vaccinations including MMR: a systematic review. *Vaccine.* 11 juin 2010;28(26):4235-48.
54. Opel DJ, Taylor JA, Mangione-Smith R, Solomon C, Zhao C, Catz S, et al. Validity and reliability of a survey to identify vaccine-hesitant parents. *Vaccine.* 2 sept 2011;29(38):6598-605.
55. Karafillakis E, Larson HJ, ADVANCE consortium. The benefit of the doubt or doubts over benefits? A systematic literature review of perceived risks of vaccines in European populations. *Vaccine.* 05 2017;35(37):4840-50.
56. Smith PJ, Stokley S, Bednarczyk RA, Orenstein WA, Omer SB. HPV vaccination coverage of teen girls: the influence of health care providers. *Vaccine.* 18 mars 2016;34(13):1604-10.

57. Killian M, Detoc M, Berthelot P, Charles R, Gagneux-Brunon A, Lucht F, et al. Vaccine hesitancy among general practitioners: evaluation and comparison of their immunisation practice for themselves, their patients and their children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. nov 2016;35(11):1837-43.
58. Raude J, Fressard L, Gautier A, Pulcini C, Peretti-Watel P, Verger P. Opening the « Vaccine Hesitancy » black box: how trust in institutions affects French GPs' vaccination practices. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(7):937-48.
59. Fredrickson DD, Davis TC, Arnould CL, Kennen EM, Hurniston SG, Cross JT, et al. Childhood immunization refusal: provider and parent perceptions. *Fam Med*. juin 2004;36(6):431-9.
60. Cooper LZ, Larson HJ, Katz SL. Protecting public trust in immunization. *Pediatrics*. juill 2008;122(1):149-53.
61. Shay LA, Baldwin AS, Betts AC, Marks EG, Higashi RT, Street RL, et al. Parent-Provider Communication of HPV Vaccine Hesitancy. *Pediatrics*. juin 2018;141(6).
62. Opel DJ, Mangione-Smith R, Robinson JD, Heritage J, DeVere V, Salas HS, et al. The Influence of Provider Communication Behaviors on Parental Vaccine Acceptance and Visit Experience. *Am J Public Health*. oct 2015;105(10):1998-2004.
63. Opel DJ, Heritage J, Taylor JA, Mangione-Smith R, Salas HS, Devere V, et al. The architecture of provider-parent vaccine discussions at health supervision visits. *Pediatrics*. déc 2013;132(6):1037-46.
64. Kornides ML, McRee A-L, Gilkey MB. Parents Who Decline HPV Vaccination: Who Later Accepts and Why? *Acad Pediatr*. 2018;18(2S):S37-43.

VII- Annexes

1- Annexe 1 : Questionnaire patient

A/ Votre profil :

1. Quel est votre âge ? ans
2. Quel est votre sexe ?
 - Femme
 - Homme
3. Quel est votre département de résidence ?
 - 18
 - 36
 - 37
 - 41
 - 45
 - Autre :
4. Quel est votre diplôme le plus élevé ?
 - Aucun diplôme ou BEPC, brevet des collèges
 - CAP, BEP
 - Baccalauréat
 - Etudes supérieures
5. Quelle est la forme de votre sclérose en plaques ?
 - Récurrente rémittente
 - Secondairement progressive
 - Primaire progressive
 - Ne sait pas
6. Depuis quand évolue votre sclérose en plaques ?
 - Moins de 5 ans
 - 5 à 10 ans
 - 10 à 20 ans
 - Plus de 20 ans
7. Prenez-vous un traitement de fond ?
 - Oui
 - Non

Si oui, lequel ?

8. Concernant votre handicap au quotidien :
 - Vous ne présentez aucune gêne dans la vie quotidienne.
 - Vous êtes gêné mais pouvez marcher plus de 500 mètres sans aide technique.
 - Vous êtes gêné et votre périmètre de marche est de moins de 500 mètres, mais vous n'avez pas besoin d'aide technique.

- Vous avez besoin d'une aide technique à la marche (canne, béquille, aide humaine) d'un côté.
- Vous avez besoin d'une aide technique à la marche (canne, béquille, aide humaine) des 2 côtés.
- Vous vous déplacez en fauteuil roulant.
- Vous êtes toute la journée au lit.

9. A quelle fréquence consultez-vous votre médecin traitant ?

- Au moins une fois tous les 3 mois
- Au moins une fois tous les 6 mois
- Au moins une fois par an
- Moins d'une fois par an

10. A quelle fréquence consultez-vous votre neurologue ?

- Au moins une fois tous les 3 mois
- Au moins une fois tous les 6 mois
- Au moins une fois par an
- Moins d'une fois par an

B/ Concernant la sclérose en plaques et la vaccination :

11. Pensez-vous qu'il existe un lien entre la vaccination et la survenue de la SEP ?

- Oui
- Non
- Ne se prononce pas

Si oui, avec quel(s) vaccin(s) ?

- Tous les vaccins
- Diphtérie-Tétanos-Polio (Revavix®)
- Rougeole Oreillons Rubéole (Priorix®)
- Coqueluche (Infanrix Tétra®)
- Grippe (Vaxigrip®/Influvac®/Immugrip®)
- Hépatite B (Engerix®)
- Papillomavirus (Gardasil®/Cervarix®)
- Zona (Zostavax®)
- Varicelle (Varilrix®/ Varivax®)
- Fièvre jaune (Stamaril®)
- Pneumocoque (Prevenar 13®/Pneumovax®)
- Haemophilus (Pentavac®/Infanrix Quinta®)
- Tuberculose (BCG)

12. Pensez-vous que les vaccins sont efficaces pour prévenir certaines infections ?

- Oui
- Non

13. Avez-vous des inquiétudes au sujet des vaccinations du fait de la sclérose en plaques ?

- Oui
- Non

Si oui, avez-vous des inquiétudes en lien avec :

- Le risque de déclenchement d'une sclérose en plaques
- Le risque de déclenchement d'une poussée
- Le risque d'aggravation d'une poussée
- L'inefficacité du traitement à cause de la SEP
- L'inefficacité du vaccin à cause du traitement de la SEP
- Autre raison :

14. Avez-vous déjà eu une expérience de mauvaise tolérance d'un vaccin dans votre vie ?

- Oui
- Non

Si oui, avec quel(s) vaccin(s) ?

- Diphtérie-Tétanos-Polio (Revavix®)
- Rougeole Oreillons Rubéole (Priorix®)
- Coqueluche (Infanrix Tétra®)
- Grippe (Vaxigrip®/Influvac®/Immugrip®)
- Hépatite B (Engerix®)
- Papillomavirus (Gardasil®/Cervarix®)
- Zona (Zostavax®)
- Varicelle (Varilrix®/ Varivax®)
- Fièvre jaune (Stamaril®)
- Pneumocoque (Prevenar 13®/Pneumovax®)
- Haemophilus (Pentavac®/Infanrix Quinta®)
- Tuberculose (BCG)

Quel type de réaction ?

- Réaction cutanée
- Fièvre
- Autre, détaillez :

15. Avez-vous déjà dans votre vie :

a/ Refusé un vaccin parce que vous pensiez qu'il pouvait être dangereux ou inutile ?

- Oui
- Non

Si oui, lequel ?

- Tous les vaccins
- Diphtérie-Tétanos-Polio (Revavix®)
- Rougeole Oreillons Rubéole (Priorix®)
- Coqueluche (Infanrix Tétra®)
- Grippe (Vaxigrip®/Influvac®/Immugrip®)
- Hépatite B (Engerix®)
- Papillomavirus (Gardasil®/Cervarix®)
- Zona (Zostavax®)
- Varicelle (Varilrix®/ Varivax®)
- Fièvre jaune (Stamaril®)
- Pneumocoque (Prevenar 13®/Pneumovax®)

- Haemophilus (Pentavac®/Infanrix Quinta®)
- Tuberculose (BCG)

b/ Repoussé dans le temps l'administration d'un vaccin parce que vous pensiez qu'il pouvait être dangereux ou inutile ?

- Oui
- Non

Si oui, le(s)quel(s) ?

- Diphtérie-Tétanos-Polio (Revavix®)
- Rougeole Oreillons Rubéole (Priorix®)
- Coqueluche (Infanrix Tétra®)
- Grippe (Vaxigrip®/Influvac®/Immugrip®)
- Hépatite B (Engerix®)
- Papillomavirus (Gardasil®/Cervarix®)
- Zona (Zostavax®)
- Varicelle (Varilrix®/ Varivax®)
- Fièvre jaune (Stamaril®)
- Pneumocoque (Prevenar 13®/Pneumovax®)
- Haemophilus (Pentavac®/Infanrix Quinta®)
- Tuberculose (BCG)

c/ Réalisé un vaccin alors que vous vous pensiez qu'il pouvait être dangereux ou inutile ?

- Oui
- Non

Si oui, lequel ?

- Diphtérie-Tétanos-Polio (Revavix®)
- Rougeole Oreillons Rubéole (Priorix®)
- Coqueluche (Infanrix Tétra®)
- Grippe (Vaxigrip®/Influvac®/Immugrip®)
- Hépatite B (Engerix®)
- Papillomavirus (Gardasil®/Cervarix®)
- Zona (Zostavax®)
- Varicelle (Varilrix®/ Varivax®)
- Fièvre jaune (Stamaril®)
- Pneumocoque (Prevenar 13®/Pneumovax®)
- Haemophilus (Pentavac®/Infanrix Quinta®)
- Tuberculose (BCG)

16. Pensez-vous que votre maladie ou votre traitement vous rendent plus à risque de développer certaines infections ?

- Oui
- Non

17. Pensez-vous que votre sclérose en plaques est la conséquence d'une vaccination ?

- Oui
- Non

Si oui, quelle vaccination ? En quelle année ? Combien de temps avant le début de votre maladie ?

C/ Concernant votre confiance dans les différentes informations que vous recevez sur la vaccination :

18. Avez-vous déjà eu des informations sur le sujet « sclérose en plaques et vaccination » ?
- Oui
 - Non
19. Avez-vous confiance dans les informations et les prescriptions de votre médecin traitant ?
- Oui
 - Non
20. Avez-vous confiance dans les informations et les prescriptions de votre neurologue ?
- Oui
 - Non
21. Avez-vous parfois recours aux médecines non allopathiques (ex : acupuncture, naturopathie, homéopathie, phytothérapie...) ?
- Oui
 - Non
- Si oui, avez-vous plus confiance dans les informations délivrées par ces thérapeutes qu'en celles de votre neurologue ?
- Oui
 - Non
22. Vous arrive-t-il de rechercher des informations sur les vaccins sur internet ?
- Oui
 - Non

Si oui, sur quel genre de sites :

- Sites médicaux
 - Sites de patients (ARSEP par exemple)
 - Sites non agréés (comme Doctissimo, YouTube)
 - Blogs
 - Forums de patients
23. Concernant la vaccination, quelle information priorisez-vous ?
- Celle de votre médecin traitant
 - Celle de votre neurologue
 - Celle apportée par internet
 - Autre :
24. Souhaiteriez-vous recevoir plus d'informations sur la vaccination ?
- Oui
 - Non

Commentaires éventuels :

2- Annexe 2 : Questionnaire aux professionnels de santé

A/ Votre pratique de manière générale :

- 1- Quelle est votre profession ?
 - Neurologue
 - Médecin généraliste

- 2- Combien de formations avez-vous réalisé dans les 12 derniers mois concernant la vaccination ?
 - Aucune
 - 1
 - > 1

- 3- Avez-vous confiance en l'information sur les bénéfices et les risques des vaccins délivrée par ces différentes sources ?
 - Le ministère de la santé
 - Complètement confiance
 - Plutôt confiance
 - Plutôt pas confiance
 - Pas du tout confiance

 - Les agences de la santé
 - Complètement confiance
 - Plutôt confiance
 - Plutôt pas confiance
 - Pas du tout confiance

 - L'industrie pharmaceutique
 - Complètement confiance
 - Plutôt confiance
 - Plutôt pas confiance
 - Pas du tout confiance

 - Les médias (TV, presse, radio)
 - Complètement confiance
 - Plutôt confiance
 - Plutôt pas confiance
 - Pas du tout confiance

 - Les sources scientifiques (sociétés savantes, journaux scientifiques)
 - Complètement confiance
 - Plutôt confiance
 - Plutôt pas confiance
 - Pas du tout confiance

- Vos collègues spécialistes (par exemple au centre de vaccination)
 - Complètement confiance
 - Plutôt confiance
 - Plutôt pas confiance
 - Pas du tout confiance

4- Concernant la vaccination en population générale, êtes-vous ?

- Très favorable
- Plutôt favorable
- Plutôt défavorable
- Très défavorable

5- Pensez-vous que certains vaccins ont des risques ?

- Oui
- Non

Si oui, le(s)quel(s) ?

- Diphtérie-Tétanos-Polio (Revavix®)
- Rougeole Oreillons Rubéole (Priorix®)
- Coqueluche (Infanrix Tétra®)
- Grippe (Vaxigrip®/Influvac®/Immugrip®)
- Hépatite B (Engerix®)
- Papillomavirus (Gardasil®/Cervarix®)
- Zona (Zostavax®)
- Varicelle (Varilrix®/ Varivax®)
- Fièvre jaune (Stamaril®)
- Pneumocoque (Prevenar 13®/Pneumovax®)
- Haemophilus (Pentavac®/Infanrix Quinta®)
- Tuberculose (BCG)

6- Pensez-vous que certains vaccins, alors qu'ils sont obligatoires pour une certaine partie de la population, sont à risque ? (par exemple : vaccination contre l'hépatite B pour les professionnels de santé, vaccination contre la fièvre jaune pour les voyages dans certains pays...)

- Oui
- Non

Si oui, le(s)quel(s) ?

7- Pensez-vous que certains vaccins sont inutiles ?

- Non
- Plutôt non
- Plutôt oui
- Oui

Si oui le ou lesquels :

- Diphtérie-Tétanos-Polio (Revavix®)
- Rougeole Oreillons Rubéole (Priorix®)
- Coqueluche (Infanrix Tétra®)

- Grippe (Vaxigrip®/Influvac®/Immugrip®)
- Hépatite B (Engerix®)
- Papillomavirus (Gardasil®/Cervarix®)
- Zona (Zostavax®)
- Varicelle (Varilrix®/ Varivax®)
- Fièvre jaune (Stamaril®)
- Pneumocoque (Prevenar 13®/Pneumovax®)
- Haemophilus (Pentavac®/Infanrix Quinta®)
- Tuberculose (BCG)

8- Pratiquez-vous des médecines non allopathiques (homéopathie, acupuncture, phytothérapie, naturopathie ...)

- Oui
- Non

B/ Votre pratique de la vaccination pour les patients atteints de sclérose en plaques :

9- Pensez-vous qu'il existe un lien entre la vaccination et la survenue de sclérose en plaques ?

- Non
- Plutôt non
- Plutôt oui
- Oui

Si oui avec le ou lesquels :

- Diphtérie-Tétanos-Polio (Revavix®)
- Rougeole Oreillons Rubéole (Priorix®)
- Coqueluche (Infanrix Tétra®)
- Grippe (Vaxigrip®/Influvac®/Immugrip®)
- Hépatite B (Engerix®)
- Papillomavirus (Gardasil®/Cervarix®)
- Zona (Zostavax®)
- Varicelle (Varilrix®/ Varivax®)
- Fièvre jaune (Stamaril®)
- Pneumocoque (Prevenar 13®/Pneumovax®)
- Haemophilus (Pentavac®/Infanrix Quinta®)
- Tuberculose (BCG)

10- Conseillez-vous à vos patients atteints de sclérose en plaques de réaliser la vaccination annuelle antigrippale ?

- Non
- Plutôt non
- Plutôt oui
- Oui

11- Conseillez-vous à vos patients de réaliser la vaccination annuelle antigrippale en cas de traitement immunosuppresseur ?

- Non
- Plutôt non
- Plutôt oui
- Oui

12- Conseillez-vous à vos patients atteints de sclérose en plaques de réaliser les vaccinations obligatoires (DTP notamment) ?

- Non
- Plutôt non
- Plutôt oui
- Oui

13- Est-ce que la présence d'une obligation de vacciner votre patient avant d'introduire un traitement vous empêcherait de mettre en place ce traitement ?

- Non
- Plutôt non
- Plutôt oui
- Oui

14- A votre avis, parmi vos patients atteints de sclérose en plaques, quelle proportion est contre la vaccination ?

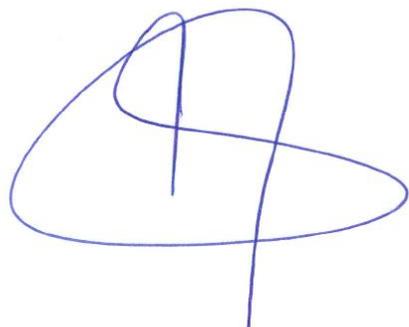
- <25 %
- 25 à 50%
- 50 à 75 %
- >75 %

15- Souhaiteriez-vous avoir plus d'informations sur le sujet vaccins et sclérose en plaques ?

- Oui
- Non

Commentaires éventuels :

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping loops and a vertical line extending downwards.

Vu le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

GLEYZE Lucile

50 pages - 2 tableaux - 2 annexes

Résumé :

Introduction : Le scepticisme envers la vaccination est un problème de santé publique, particulièrement marqué en France avec une prévalence estimée à 46%. Ce sujet n'a jamais été étudié chez les patients atteints de sclérose en plaques (SEP). Or, cette population nous paraît particulièrement intéressante à étudier du fait d'une controverse sur l'implication de la vaccination dans la survenue de certains cas de SEP. Ensuite, ces patients sont plus sujets aux pathologies infectieuses en raison des traitements immunosuppresseurs et les conséquences des maladies infectieuses peuvent être plus sérieuses que chez les sujets sains. Les vaccinations sont donc recommandées dans cette population.

Méthodes : Entre Septembre 2018 et Avril 2019, nous avons distribué des questionnaires anonymes aux patients atteints de SEP dans certains hôpitaux de la région Centre et par mails par l'intermédiaire du réseau Neurocentre. Nous avons comparé les données de 158 patients par des analyses statistiques univariées.

Résultats : La prévalence du scepticisme envers la vaccination était de 55,7% chez les patients atteints de SEP. Les facteurs de risque associés au scepticisme étaient un antécédent d'effet indésirable après un vaccin ($p<0,01$), la peur des effets indésirables ($p<0,01$), notamment la peur de survenue d'une poussée, le faible niveau de confiance envers le neurologue ($p<0,05$), la consultation de médecins pratiquant des médecines non allopathiques ($p<0,05$). En revanche la durée de la maladie, le degré de handicap, l'absence de traitement de fond de la SEP, la fréquence du suivi médical, et la recherche d'informations sur les vaccins par le biais d'internet n'étaient pas associés au scepticisme.

Conclusion : Il s'agit de la première étude réalisée sur le scepticisme envers la vaccination chez les patients atteints de SEP et elle nous montre que sa prévalence est importante. Cette étude, bien que locale et à petite échelle nous démontre qu'il est primordial de mieux informer nos patients sur la vaccination pour obtenir une meilleure acceptation.

Mots clés : infections ; scepticisme ; sclérose en plaques ; vaccination.

Jury :

Président du Jury : Professeur Philippe CORCIA

Directeur de thèse : Docteur Aude MAUROUSSET

Membres du Jury :

Docteur Stéphane BELTRAN

Professeur Louis BERNARD

Professeur Bertrand DE TOFFOL

Professeur Emmanuel RUSCH

Date de soutenance : 16/09/19