

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2021

THESES 2021 TOU3 2058

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

MARTINEZ Manon

**Sclérose en plaques et vaccination
contre la COVID-19**

Le 24 septembre 2021

Directeur de thèse : COLACIOS Céline

Co-directeur de thèse : MARTY Christine

JURY

Président : Pr. GANDIA Peggy

1er assesseur : COLACIOS Céline

2ème assesseur : MARTY Christine

3ème assesseur : GARCIA Leslie

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2021

THESES 2021 TOU3 2058

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

MARTINEZ Manon

**Sclérose en plaques et vaccination
contre la COVID-19**

Le 24 septembre 2021

Directeur de thèse : COLACIOS Céline

Co-directeur de thèse : MARTY Christine

JURY

Président : GANDIA Peggy

1er assesseur : COLACIOS Céline

2ème assesseur : MARTY Christine

3ème assesseur : GARCIA Leslie

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maitres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELENDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S	Biophysique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier (version du 1er octobre 2020)

Remerciements

Aux membres du jury,

Au Professeur Peggy GANDIA, Professeur des Universités, pharmacien hospitalier,

Je vous remercie d'avoir si gentiment accepté de présider ce jury.

Au Docteur Céline COLACIOS, Professeur des Universités

Je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer cette thèse, de m'avoir guidée dans la rédaction et d'avoir su apporter votre regard critique et vos remarques pertinentes sur ce travail. Merci également pour votre disponibilité et votre réactivité dans la relecture. Ce fut un plaisir de travailler avec vous et de suivre vos enseignements lors mes études de pharmacie.

Au Professeur Christine MARTY, co-directrice de thèse et professeur de marketing à la Toulouse Business School

Merci de m'avoir acceptée dans votre master « Manager marketing et commercial dans les industries de santé ». Même si à la fin de cette année je prends une orientation différente, je sais que les notions abordées lors de ce master me seront utiles. Merci également d'avoir encadré cette thèse.

Au Docteur Leslie GARCIA, Marketing lead Aubagio,

Avant tout je voulais te remercier d'avoir spontanément accepté de juger mon travail. Merci également de m'avoir choisie pour travailler à tes côtés. Avec Matthis, vous m'avez permis de découvrir le monde de l'industrie pharmaceutique et l'aire thérapeutique de la sclérose en plaques avec bienveillance, gentillesse et dans la bonne humeur. Ce fut une expérience riche qui m'aura permis de trouver ma voie.

Merci à **toute l'équipe SEP de Sanofi Genzyme** pour leur accueil, leur gentillesse et leur professionnalisme.

A l'équipe officinale de Ma Pharmacie,

Merci à toute l'équipe de Ma Pharmacie pour m'avoir appris à aimer mon métier de pharmacien. C'était un bonheur de travailler avec vous dans la bonne humeur.

A mes parents,

Maman, papa, merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir toujours soutenu dans ce que j'ai entrepris depuis mon enfance. Aujourd'hui, si je peux réaliser mon rêve professionnel c'est grâce à vous. Merci maman d'être ma première supportrice dans tous mes choix de vie. Merci papa, pour ton exigence qui m'a donné le goût du challenge, de la compétition et du dépassement de soi, sans toi, je n'en serais pas là aujourd'hui.

A ma famille,

Merci pour votre soutien, vos encouragements, votre bienveillance tout au long de ces années d'étude.

A mes amies de pharma,

Sarah, Elisa, Charlotte, Isa, merci les filles pour tous ces beaux moments partagés lors de ces six années de pharmacies. Merci pour toutes ces soirées mémorables, de l'inté, au Gala, en passant par les soirées de fin de partiels ou encore la fête des vendanges.

Ma petite Sarah mon binôme, merci de m'avoir supportée avec mon sale caractère pendant toutes ces années de TP.

Je ne garde que de bons souvenirs et de belles anecdotes de tous ces moments avec vous. Merci pour cette belle amitié qui je l'espère durera encore de longues années.

A mes amies de TBS,

Nina et Audrey, merci d'avoir rendu si agréable cette année riche en rebondissement et en télétravail. Merci pour votre bonne humeur et votre gentillesse. Nos petites conversations Teams entre deux réunions vont me manquer.

Dorine merci ton dynamisme, ta gentillesse et ton franc parlé légendaire si utile dans la gestion parfois chaotique de notre projet, et si agréable dans les soirées entre copines.

Cette année n'aurait pas été la même sans vous. J'espère que cette nouvelle amitié continuera encore longtemps. Je vous souhaite une carrière trépidante dans l'industrie pharmaceutique (en espérant que ce soit dans le sud).

A mes amis d'enfance,

A Antho et Jadou,

Merci d'avoir été présent depuis tant d'année, on en aura vécu des moments de rires et des galères ensemble. Aujourd'hui on peut être fier du chemin parcouru depuis la PACES.

Vous êtes devenu au fil des années bien plus que des amis, vous êtes ma petite famille à Toulouse.

Jadou, merci d'être cette personne drôle, optimiste et profondément gentille. Les révisions n'auraient pas été les mêmes sans toi. Merci pour ton soutien et tous ces moments partagés, de nos repas improvisés en rentrant du sport à nos trajets Toulouse - Banyuls à refaire le monde.

Antho, merci d'avoir été un soutien continu tout au long de ces années, d'avoir cru en moi dans les moments où je n'y croyais plus, et surtout merci de m'avoir encouragée à réaliser mes rêves.

A Eugénie,

Merci d'avoir été disponible pour m'écouter dans les moments de doute. Comme des sœurs on a évolué, on a changé, on a grandi ensemble mais toujours en conservant cette si belle amitié.

Je ne pouvais pas terminer ces remerciements sans une pensée émue pour **Papi Juan, Mamie Dédé et Tata Jamie** : vous étiez les piliers de notre famille. Vos parcours de vie m'auront inspiré et donné la vocation de travailler dans la santé. Aujourd'hui encore j'aurai aimé partager ce moment de joie avec vous.

Liste des figures

Figure 1 : Prévalence de la SEP dans le monde en 2020 [3]	21
Figure 2 : Incidence de la SEP en France [143]	22
Figure 3 : Exposition au soleil en fonction de la zone géographique [8]	23
Figure 4: Schéma représentatif du processus immunopathologique de démyélinisation [149]	30
Figure 5 : Imagerie cérébrale de la SEP : A. IRM en séquence T1 ; B1. IRM en séquence FLAIR ; IRM en T1 avec injection de Gadolinium [29].....	32
Figure 6: Schéma de l'évolution de la SEP-RR (A : sans séquelle ; B : avec séquelle) [145]	35
Figure 7: Schéma de l'évolution de la SEP-SP [145]	35
Figure 8: Schéma de l'évolution des formes primaires progressives de SEP [145]	36
Figure 9: Schéma du mécanisme d'action d'Aubagio® (térfiflunomide) [40]	40
Figure 10 : Schéma du mécanisme d'action moléculaire de l'interféron β [48].....	43
Figure 11: Schéma du mécanisme d'action du fingolimod [151]	45
Figure 12: Schéma du mécanisme d'action du natalizumab [62].....	47
Figure 13: Schéma du mécanisme d'action d'ocrelizumab [67].....	48
Figure 14 : Schéma du mécanisme d'action de la cladribine [75].	51
Figure 15: Mécanisme d'action Lemtrada® [150].....	52
Figure 16: Schéma de la contagiosité des patients atteints de COVID-19 ([83]	57
Figure 17: Schéma d'un virion de SARS-CoV-2 [84].....	58
Figure 18: Mécanisme d'entrée de SARS-CoV-2 dans la cellule cible [90]	59
Figure 19 : Cycle de réplication du SARS-CoV-2 [90]	60
Figure 20 : Histoire naturelle de l'évolution d'une infection à SARS-CoV-2 [147]	62
Figure 21 : Schéma du mécanisme immunitaire mis en jeu dans l'infection à SARS-CoV 2 réplication [91]	63
Figure 22: Schéma du mécanisme d'action du vaccin Comirnaty® [101].....	64
Figure 23: Schéma du principe de la vaccination par adénovirus [117].....	68

Liste des tableaux

Tableau 1: Les critères McDonald 2017 [29]	33
Tableau 2: Echelle EDSS d'évaluation du handicap [33].....	38
Tableau 3: Nombre de questionnaires obtenus en fonction du canal de diffusion	78
Tableau 4: Proportion de répondants se sentant plus vulnérables face à la COVID-19 en fonction de la présence ou de l'absence de facteurs de risques de forme grave de COVID-19	84
Tableau 5: Test d'indépendance du Khi ² - Etude du lien entre sentiment de vulnérabilité face à la COVID-19 et facteurs de risques de forme grave de COVID-19	85
Tableau 6: Test d'indépendance du Khi ² - Etude du lien entre niveau de connaissance sur les spécificités de la vaccination des patients SEP et l'intention de vaccination	87
Tableau 7: Test d'indépendance du Khi ² - Etude du lien entre sentiment de vulnérabilité contre la COVID-19 et l'intention de vaccination	88
Tableau 8: Test d'indépendance du Khi ² - Etude du lien entre type de traitement contre la SEP et l'intention de vaccination	89
Tableau 9: Test d'indépendance du Khi ² - Etude du lien entre présence de facteurs de risque de forme grave de COVID-19 et l'intention de vaccination	91
Tableau 10: Test d'indépendance du Khi ² - Etude du lien entre le niveau de risque identifié à la vaccination contre le COVID-19 et l'intention de vaccination	92
Tableau 11: Test d'indépendance du Khi ² - Etude du lien entre le niveau d'avantage identifié à la vaccination contre le COVID-19 et l'intention de vaccination	94

Liste des graphiques

Graphique 1: Répartition démographique des répondants à l'étude	79
Graphique 2: Type de sclérose en plaques des répondants	80
Graphique 3: Traitements de fond des répondants.....	80
Graphique 4: Parts de marché en équivalent boîtes sur le marché total des traitements de la SEP sur 12 mois [132]	81
Graphique 5: Impact de la pandémie sur la prise en charge médicamenteuse et/ou les soins supports des patients atteints de SEP	82
Graphique 6: Sentiment de vulnérabilité face à la COVID-19 des patients atteints de SEP....	83
Graphique 7 : Intention de vaccination des patients atteints de SEP	85
Graphique 8: Risque identifié par les répondants à la vaccination contre la COVID-19	95
Graphique 9: Professionnel de santé privilégié pour avoir des informations sur la vaccination contre la COVID-19	96

Liste des abréviations

5'-NTase : 5'-nucléotidase
ACE :Angiotensin-Converting Enzyme
ADN : Acide désoxyribonucléique
AFSEP : Association française de sclérose en plaques
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ARN : Acide ribonucléique
ARNm : ARN messenger
ASA : Adénosine déaminase
AVC : Accident vasculaire cérébral
BCG : Bilié de Calmette et Guérin
BHE : Barrière hémato-encéphalique
BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive
Cd-ATP : 2-chlorodésoxyadénosine triphosphate
CDC : Centers for Disease Control and Prevention
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA : Cellules présentatrices d'antigènes
DCK : Désoxycytidine kinase
DHO-DH : Dihydro-orotate deshydrogénase
EAE : Encéphalopathie auto-immune expérimentale
EBV : Ebstein Barr Virus
EDSS : Expanded Disability Status Scale
ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay
FDA : Food and Drug Administration
FDR : Facteur de risque
FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery
FP4 : Facteur plaquettaire 4
Gd : Gadolinium
H0 : Hypothèse nulle
H1 : Hypothèse alternative
HAI : Hemagglutination inhibition
HLA DR2 : Human leucocyte antigen de classe II
HPV : Human Papillomavirus
HTA : Hypertension artérielle
IFN : Interférons
IFNAR1/2 : Interferon-alpha/beta receptor
IgG : Immunoglobines de type G
IL : Interleukine
IMC : Indice de masse corporelle
IRM : Imagerie à résonance magnétique
KLH : Keyhole limpet hemocyanin
LCR : Liquide céphalo-rachidien
LFA : Fonction associée à l'antigène
LT reg : Lymphocytes T régulateurs
MBP : Myéline basic protéine

MCAM : Melanoma cell adhesion molecule
MMPs : Métalloprotéases matricielles
MNI : Mononucléose infectieuse
MOG : Myelin oligodendrocyte glycoprotéine
mTOR : Mammalian target of rapamycin
NFkB : Nuclear factor-kappa B
NGF : Nerve growth factor
NK : Natural Killers
Nrf2 : Nuclear related factor 2
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OPC : Oligodendrocyte progenitor cell
PDS : Professionnels de santé
PLP : Phosphate de pyridoxal
PRRs : Pattern Recognition Receptors
PSGL-1 : Ligand P-selectin glycoprotein
RNS : Reactive azote species
ROS : Reactiv oxygen species
RT-PCR : Reverse Transcriptase-Polymerase Chain reaction
SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigüe
SEP-PP Sclérose en plaques progressive primitive
SEP-R : Sclérose en plaques récurrente
SEP-RR : SEP rémittente-récurrente
SEP-SP : Sclérose en plaques secondairement progressive
SF : Systèmes fonctionnels
SNC : Système nerveux central
STAT : Signal Transducers and Activators of Transcription
TACI : Transmembrane activator and CAML interactor
TCR : T cells receptors
TMPRSS2 : Transmembrane protease serine 2
VCAM : Vascular cell adhesion protein
VLA-4 : Very late antigène

Table des matières

REMERCIEMENTS	6
LISTE DES FIGURES	9
LISTE DES TABLEAUX	10
LISTE DES GRAPHIQUES.....	10
LISTE DES ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION	17
CHAPITRE 1 : LA SCLEROSE EN PLAQUES	19
I- ÉPIDEMIOLOGIE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES	20
A- GENERALITES	20
B- REPARTITION GEOGRAPHIQUE	20
1- Répartition mondiale.....	20
2- Répartition en Europe.....	21
3- Répartition en France	21
C- PREDISPOSITION	22
1- Facteurs génétiques.....	22
2- Facteurs environnementaux.....	23
1. La Vitamine D.....	23
2. Les infections	24
a. La théorie hygiéniste	24
b. Infection à Epstein Barr Virus (10).....	24
3. Le tabagisme	25
4. La question de la vaccination.....	25
5. Les facteurs ethniques	26
II- PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES.....	27
A- ANATOMOPATHOLOGIE.....	27
B- MODELE ANIMAL DE SEP : ENCEPHALOPATHIE AUTO-IMMUNE EXPERIMENTALE.....	27
C- PROCESSUS IMMUNOPATHOLOGIQUE DE DEMYELINISATION.....	28
1- Le rôle des lymphocytes T régulateurs.....	28
2- Le rôle des lymphocytes auto-réactifs	28
D- LA REMYELINISATION DES LESIONS.....	29
III- DIAGNOSTIC DE SCLEROSE EN PLAQUES.....	31
A- LA DISSEMINATION SPATIO-TEMPORELLE	31
B- L'EXAMEN CLINIQUE	31
C- L'IRM : L'EXAMEN DE REFERENCE	31
D- LES CRITERES McDONALD 2017	32
E- ANALYSE DU LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN	33
IV- LES DIFFERENTES FORMES DE SEP.....	34
A- LA SEP REMITTENTE-RECURRENTE	34
B- LA SEP SECONDAIRE PROGRESSIVE	35
C- LA SEP PRIMAIRE PROGRESSIVE	35
V- LA SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE.....	36
VI- EVOLUTION DU HANDICAP	37
VII- LA PRISE EN CHARGE DE LA SEP	39

A- LES TRAITEMENTS DES POUSSEES	39
B- LES TRAITEMENTS DE FOND	39
1- Les traitements de première ligne	39
1. Aubagio® (térfunomide).....	39
a. Indication thérapeutique	39
b. Mécanisme d'action	39
c. Aubagio® et vaccination	40
2. Tecfidera® (Diméthylfumarate).....	40
a. Indication thérapeutique.....	40
b. Mécanisme d'action	41
c. Tecfidera® et vaccination	41
3. Les Interférons	42
a. Indication thérapeutique.....	42
b. Mécanisme d'action	42
c. Interféron β et vaccination	43
4. Copaxone® (acétate de glatiramère)	43
a. Indication.....	43
b. Mécanisme d'action	44
c. Copaxone® et vaccination.....	44
5. Gilenya®(fingolimod).....	44
a. Indication.....	44
b. Mécanisme d'action	44
c. Gilenya® et vaccination.....	45
2- Les traitements de deuxième ligne	47
1. Tysabri® (natalizumab).....	47
a. Indication thérapeutique.....	47
b. Mécanisme d'action	47
c. Tysabri® et vaccination.....	47
2. Ocrevus® (ocrelizumab)	48
a. Indication thérapeutique.....	48
b. Mécanisme d'action	48
c. Ocrevus® et vaccination.....	49
3. Elsep® (mitoxantrone).....	49
a. Indication thérapeutique.....	49
b. Mécanisme d'action	49
c. Elsep® et vaccination	50
4. Mavenclad® (cladribine).....	50
a. Indication thérapeutique.....	50
b. Mécanisme d'action	50
c. Mavenclad® et vaccination.....	51
5. Lemtrada® (alentuzumab).....	51
a. Indication thérapeutique.....	51
b. Mécanisme d'action	52
c. Lemtrada® et vaccination	52

CHAPITRE 2 : INFECTION A COVID-19 ET VACCINATION.....55

I- GENERALITES SUR L'INFECTION A COVID-19.....	56
A- DE L'EPIDEMIE A LA PANDEMIE	56
B- MODE DE TRANSMISSION	56
C- TECHNIQUE DE DEPISTAGE	57
D- LES TRAITEMENTS CURATIFS	58
II- PHYSIOPATHOLOGIE DE LA COVID-19	58
A- STRUCTURE DU SARS-CoV 2	58
B- LA REPLICATION DE SARS-CoV2	59
1- Pénétration de SARS CoV2 dans la cellule hôte	59

2- Cycle de réplication virale	60
C- LA CLINIQUE DE LA MALADIE COVID-19	60
1- Les facteurs de risques de formes graves	60
2- Evolution naturelle de la maladie COVID-19.....	61
3- Mécanisme immunitaire mis en jeu au cours d'une infection à SARS-CoV-2.....	62
III- LES VACCINS ANTI-SARS-COV2	64
A- LES VACCINS A ARNm	64
1- Le vaccin Pfizer/Bio N Tech : COMIRNATY®	64
1- Mécanisme d'action.....	64
2- Efficacité vaccinale.....	64
2- Le vaccin MODERNA	66
1- Mécanisme d'action.....	66
2- Efficacité vaccinale.....	66
1- Vaccin Oxford/AstraZeneca : VAXZEVRIA®.....	67
1- Mécanisme d'action.....	67
2- Efficacité vaccinale.....	68
2- Le vaccin JANSSEN	70
1- Mécanisme d'action.....	70
2- Efficacité vaccinale.....	70
IV- LA VACCINATION EN FRANCE.....	71
A- LA STRATEGIE VACCINALE EN FRANCE	71
B- IMPACT DES VARIANTES SUR LA STRATEGIE VACCINALE.....	72
 CHAPITRE 3 : LA VACCINATION CONTRE LE SARS-COV-2 DES PATIENTS	
<u>ATTEINTS DE SEP</u>	
I- SCLEROSE EN PLAQUES ET COVID-19.....	74
A- LA SEP FACTEUR DE RISQUE DE COVID-19 ?.....	74
B- TRAITEMENTS DE FOND EN PERIODE DE PANDEMIE DE COVID-19	75
C- RECOMMANDATION VACCINALE POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE SEP.....	75
II- ENQUETE SUR L'INTENTION DE VACCINATION CONTRE LA COVID-19 DES PATIENTS ATTEINTS DE SEP	76
A- CONTEXTE	76
B- ÉNONCIATION DES HYPOTHESES DE DEPART	77
C- MATERIELS ET METHODES.....	77
III- QUELS FACTEURS PEUVENT INFLUENCER L'INTENTION DE VACCINATION CONTRE LA COVID-19 DES PATIENTS ATTEINTS DE SEP ?	82
A-STRUCTURE DE L'ÉCHANTILLON.....	79
B- IMPACT DE LA PANDEMIE SUR LA PRISE EN CHARGE	82
C- ÉTUDES DE LA RELATION ENTRE LA PRESENCE DE FACTEURS DE RISQUES DE FORME GRAVE DE COVID-19 ET LE SENTIMENT DE VULNERABILITE FACE A LA MALADIE	83
D- ÉTUDES DES FACTEURS SUSCEPTIBLES D'INFLUENCER L'INTENTION DE VACCINATION	85
1- Étude de lien entre niveau de connaissance sur le vaccin et l'intention de vaccination	86
2- Étude de lien entre la sensation de vulnérabilité face à la maladie et l'intention de vaccination contre la COVID-19	87
3- Étude du lien entre type de traitement et intention de vaccination	88
4- Étude du lien entre le risque de forme grave de COVID-19 et l'intention de vaccination	90
5- Étude du lien entre risque identifié à la vaccination et intention de vaccination	91
6- Étude du lien entre le niveau d'avantage à la vaccination identifié et l'intention de vaccination.....	93
E- AVANTAGES ET RISQUES A LA VACCINATION	95

IV- INFORMATIONS ET RECOMMANDATIONS	96
V- DISCUSSION DE L'ETUDE.....	97
A- LIMITES DE L'ETUDE.....	97
B- QUELLE SUITE POUR CETTE ETUDE ?.....	97
CONCLUSION	99
BIBLIOGRAPHIE.....	100
ANNEXE	110

Introduction

La sclérose en plaques est une maladie démyélinisante du système nerveux central. Cette maladie auto-immune est caractérisée par des symptômes polymorphes en fonction de la localisation de la lésion neurologique. L'accumulation de lésions au fil des années conduit à une invalidité faisant de la sclérose en plaques la première cause de handicap sévère non traumatique chez les patients jeunes.

Dans le contexte actuel de pandémie de COVID-19, les patients atteints de sclérose en plaques apparaissent comme vulnérables notamment en raison des traitements de fond pouvant être immunosuppresseur ou immunomodulateur.

Avec le début de la campagne de vaccination en France et dans le monde on peut se demander quels sont les facteurs pouvant influencer l'intention de vaccination contre la COVID-19 des patients atteints de sclérose en plaques ?

La première partie de cette thèse sera consacrée à la présentation de la sclérose en plaques : son épidémiologie, les mécanismes physiopathologiques mis en jeu à l'origine des symptômes cliniques et de l'évolution du handicap. Le diagnostic et les différentes thérapeutiques seront également présentés.

La deuxième partie sera consacrée à la maladie COVID-19 : l'origine, la physiopathologie, les symptômes cliniques. Les vaccins ayant une autorisation de mise sur le marché en France seront également abordés. Enfin, la dernière partie sera consacrée à la présentation des résultats de l'étude effectuée auprès de patients atteints de sclérose en plaques afin d'identifier les facteurs susceptibles d'influer l'intention de la vaccination contre le COVID-19.

CHAPITRE 1 :

La sclérose en plaques

I- Épidémiologie de la sclérose en plaques

A- Généralités

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie du sujet jeune avec un début d'entrée dans la maladie généralement entre 20 et 40 ans, avec un âge moyen de début des symptômes de 30 ans [1]. Les patients développent rarement une SEP avant l'âge de 16 ans et après 40 ans. Il existe toutefois des formes pédiatriques, 2 à 4% des personnes atteintes de SEP ont débuté la maladie avant 16 ans et 0.5% avant 10 ans [2]. Les SEP à début tardif sont souvent de moins bon pronostic [1].

La SEP touche davantage de femmes, avec un sex-ratio de 1 homme pour 3 femmes environ pour la forme la plus fréquente : SEP rémittente-récurrente (SEP-RR) [1].

La SEP est une maladie d'origine multifactorielle qui se développe chez des individus génétiquement susceptibles en présence de facteurs environnementaux.

Les traitements actuels de la SEP permettent seulement de freiner les symptômes de la maladie et peuvent entraîner des effets secondaires dont une baisse de la réponse immunitaire suite à une infection ou une vaccination [1].

B- Répartition géographique

1- Répartition mondiale

En 2013, le nombre de patients atteints de SEP dans le monde était de 2,3 millions. Aujourd'hui il est estimé à 2,8 millions, ce nombre n'a cessé d'augmenter au cours des dernières années avec plus de 710 000 patients diagnostiqués par an, cette augmentation est à mettre en lien avec un diagnostic plus précoce de la maladie toutefois une augmentation du risque de développer une SEP n'est pas exclue [3].

La SEP a une prévalence moyenne dans le monde de 1 cas pour 3000 personnes mais dans certaines régions la prévalence peut atteindre 1 cas pour 300 personnes. En effet, la SEP présente une répartition à l'échelle mondiale hétérogène. Il s'agit d'une maladie commune en Europe, en Australie et en Amérique du Nord alors qu'elle reste une maladie rare en Afrique, dans les pays du golfe, en Asie du sud-est ou en Amérique du sud. Cette différence dans la répartition des patients atteints de SEP serait liée à la latitude de vie. Ainsi, les personnes vivant dans des pays plus proches de l'équateur semblent moins à risque de SEP, tandis que celles vivant dans des pays à des latitudes plus élevées (plus proches des pôles nord et sud) semblent plus à risque. On observe logiquement que la prévalence des Etats-Unis (>200/100 000) est supérieure à celle du Mexique (<25/100 000 personnes) [3].

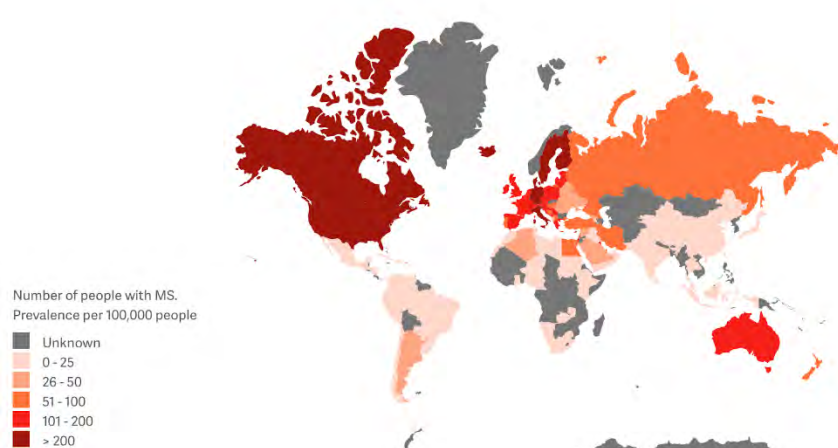


Figure 1 : *Prévalence de la SEP dans le monde en 2020 [3]*

2- Répartition en Europe

En Europe, on estime que près d'un million de personnes est atteintes de SEP [4]. La distribution des prévalences en Europe semble respecter le gradient « Nord/Sud » avec des prévalences plus élevées dans les pays du Nord de l'Europe (100 à 105 patients pour 100 000 habitants) que dans les pays du Sud (50 patients pour 100 000 habitants). Toutefois, un certain degré d'hétérogénéité de prévalence a été mis en évidence dans certaines régions. C'est le cas sur l'île de Malte qui présente une prévalence étonnamment basse (6 cas pour 100 000 habitants) par rapport à la Sicile (80 à 105 cas pour 100 000 habitants) alors que les îles sont situées à une dizaine de kilomètres et que les populations présentent la même origine. Ainsi des études récentes remettent en cause le gradient « Nord/Sud » considérant le rôle de facteurs environnementaux et leurs interactions avec la susceptibilité génétique spécifique de la population comme majeurs dans le développement d'une SEP [5].

3- Répartition en France

En France, plus de 110 000 patients sont atteints de SEP et plus de 5000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année [1].

A l'échelle nationale, une différence de prévalence entre les régions est également observée avec un gradient « Nord-Sud » retrouvé dans de nombreuses études. Toutefois, des variations d'incidence intrarégionale ont été observé au cours du temps comme en Lorraine, et mettent en évidence l'influence de facteurs environnementaux et de facteurs infectieux avec la théorie hygiéniste [6].

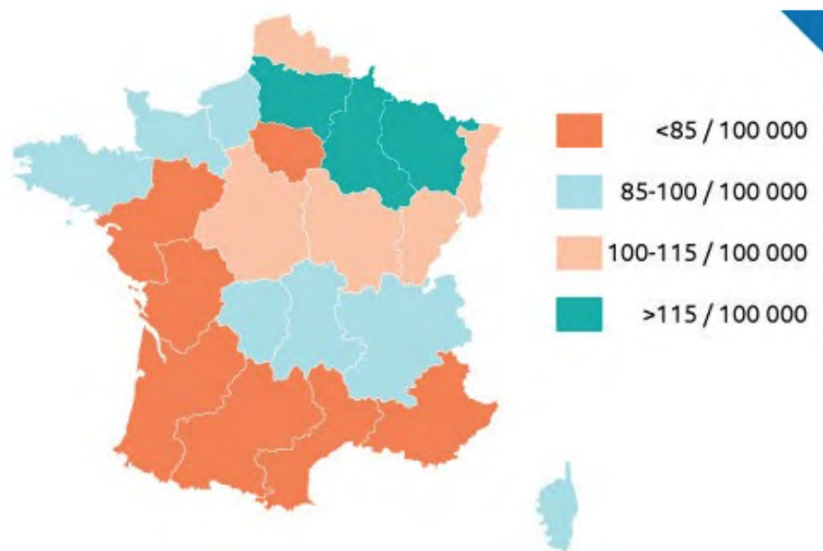


Figure 2 : Incidence de la SEP en France [143]

C- Prédiposition

1- Facteurs génétiques

Les études montrent que dans tous les pays, la SEP est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes avec un rapport moyen de 3 femmes pour 1 homme [1]. Mais si la cause de ce déséquilibre de répartition entre les sexes n'est pas totalement élucidée, l'implication des hormones sexuelles est fortement probable expliquant le fait que la prévalence homme/femme est déséquilibrée uniquement à partir de la puberté et que durant la grossesse la maladie est calme et redevient explosive dans le post partum [7].

Des études réalisées chez des jumeaux monozygotes (présentant un patrimoine génétique identique) permettent d'affirmer que la SEP n'est pas une maladie héréditaire avec une transmission mendélienne. En effet, la réalisation d'IRM aux jumeaux homozygotes de patients atteints de SEP permet de rechercher des « porteurs sains » c'est-à-dire des personnes présentant des plaques de démyélinisation sans avoir de signes cliniques de la maladie. Les résultats de l'étude mettent en évidence un taux de concordance de 30%, ainsi si l'un des jumeaux est atteint de SEP, le second jumeau a un risque de 30 % de développer un jour la maladie. Lorsque des jumeaux ont tous les deux une SEP, ils ont tendance à entrer dans la maladie au même âge, ce qui semble indiquer que l'âge de début de la maladie est partiellement sous contrôle génétique. Pour les jumeaux dizygotes la concordance n'est que de 4 %, c'est à- dire voisine du risque familial (5 %) [5].

Des études familiales multiplex montrent que le risque de développer une SEP est plus élevé dans les familles ayant un membre atteint de SEP que dans la population générale

(0,1 %). Dans ces familles, le risque est de 5% pour les filles ou les sœurs des patients atteints de SEP, pour le reste de la famille le risque est entre 2 et 3 %. Dans les formes familiales de SEP, l'âge d'entrer dans la maladie, la fréquence des poussées, et le type de SEP ne diffèrent pas des formes sporadiques [5].

Ainsi, il est admis que la SEP présente une hérédité « polygénique » résultant de l'association de plusieurs variants génétiques, chacun d'entre eux ayant un faible effet sur le risque de développer la maladie mais induisant une prédisposition génétique à déclarer la pathologie [1].

Des études génétiques ont identifié dans la population caucasienne, le HLA DR2 (human leucocyte antigen de classe II) comme l'un des principaux risque génétique associé à la SEP. Le groupe HLA DR2 étant spécifiquement impliqué dans la présentation des antigènes et la reconnaissance du soi [5].

Des études génomiques ont montré que plus de 200 polymorphismes génétiques étaient associés à une susceptibilité de développer une SEP [1]. La majorité de ces polymorphismes sont situés dans des régions régulatrices de gènes contrôlant des fonctions immunitaires telles que la synthèse d'interleukines (IL 6 et IL 17) : médiateurs cellulaires de l'inflammation [7].

2- Facteurs environnementaux

1. La Vitamine D

La prévalence de la SEP n'est pas la même dans les différents territoires du monde. Les régions proches de l'équateur avec un climat tropical et une exposition au soleil optimale présentent une prévalence plus faible que les régions proches des pôles. Cette répartition est corrélée au niveau d'ensoleillement de chaque zone [8].

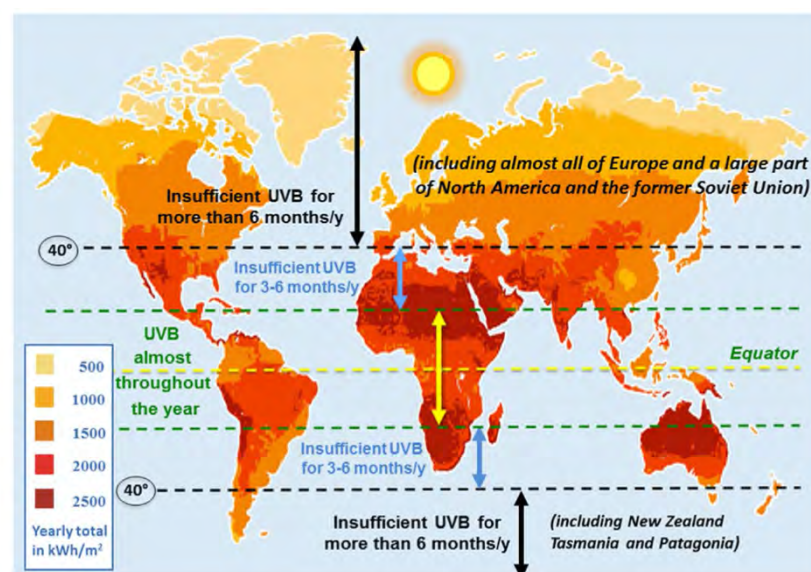


Figure 3 : Exposition au soleil en fonction de la zone géographique [8]

La prévalence de SEP peut changer après un changement de latitude lorsque celle-ci s'effectue au cours des deux premières décennies de vie. Ainsi, en migrant vers une région proche de l'équateur, la prévalence de développer une SEP deviendra plus faible. Au contraire en migrant vers une région proche des pôles cette prévalence augmentera significativement plus élevée [8].

Chez l'Homme, la majorité de la vitamine D est synthétisée au niveau de la peau sous l'action des rayonnements ultraviolets. Ainsi, la différence de répartition de la SEP à l'échelle de la planète pourrait s'expliquer par des taux de vitamine D plus faibles chez les personnes vivant proches des pôles.

En effet, même si la vitamine D est historiquement connue pour son rôle dans la régulation de l'homéostasie phosphocalcique, de nombreuses études montrent son implication dans des mécanismes immunologiques [9]. De plus, la découverte de gènes favorisant le développement de SEP impliqués dans le métabolisme de la vitamine D, tel que la mutation du gène codant pour l'enzyme 1α -hydroxylase (enzyme synthétisant le calcitriol : forme active de la vitamine D) semble confirmer l'implication de la vitamine D dans la SEP [10].

De nombreuses études ont observé l'effet de la supplémentation en vitamine D sur l'évolution de la maladie, mais les résultats manquent de puissance et ne font pas consensus au sein de la communauté scientifique [3].

2. Les infections

a. La théorie hygiéniste

La théorie hygiéniste est fondée sur le fait que l'exposition à de multiples infections dans l'enfance diminuerait le risque de développer une SEP à l'âge adulte. Cette diminution du risque passerait par l'induction d'une modulation du système immunitaire avec une réponse Th2 importante : production de lymphocytes T régulateurs, et une diminution de la réponse cellulaire pro-inflammatoire Th1. Cette théorie permettrait d'expliquer la différence de prévalence entre les différentes régions du monde. En effet, on observe que la prévalence de SEP est plus faible dans les pays avec des niveaux d'hygiène moins importants que dans les régions tempérées. Dans ces régions, les infections virales, bactériennes surviennent plus tard dans l'enfance ou à l'adolescence, et les principales parasitoses intestinales ont été éradiquées à la différence des régions tropicales et subtropicales [11].

b. Infection à Epstein Barr Virus (10)

La variation de l'âge d'infection à Epstein Barr Virus (EBV) en fonction des régions du monde constitue un argument majeur pour étayer la théorie hygiéniste. En effet, dans les pays en développement presque tous les enfants sont infectés au cours des premières années de vie avec une prévalence à l'âge de 4 ans de 90 % alors que dans les pays développés les enfants échappent à l'infection jusqu'à l'adolescence. Une infection tardive par l'EBV est associée à un risque plus important de développer une mononucléose infectieuse (MNI).

On observe chez les patients ayant eu une MNI suite à une infection par EBV un risque 2 à 3 fois plus important de développer une SEP par rapport aux personnes séropositives pour EBV n'ayant pas d'historique de MNI [12].

Une étude longitudinale met en évidence chez les patients atteints de SEP des titres de lymphocytes T anti-EBV augmentés. Ils présentent également la particularité d'être capable de reconnaître une plus large gamme d'épitopes. Ces lymphocytes pourraient être à l'origine de réactions croisées en raison de similitudes antigéniques entre les peptides viraux et les épitopes de l'hôte [12].

Toutefois, à ce jour les mécanismes par lesquels EBV augmente le risque de développer une SEP n'ont pas été clairement identifiés [12].

3. Le tabagisme

Les fumeurs présentent un risque 1,5 fois plus élevé de développer une SEP [13]. Le tabagisme influence également l'histoire de la maladie en favorisant une évolution rapide d'une SEP-RR vers une SEP secondairement progressive (SEP-SP) [14].

Le tabagisme passif est également un facteur de risque puisque l'on observe chez les patients atteints de SEP pédiatrique un risque majoré d'avoir un événement démyélinisant lorsque les parents sont des fumeurs, ce risque augmente avec la durée d'exposition [13].

L'influence du tabagisme dans la SEP est multiple. Les substances contenues dans les cigarettes ont une action pro-inflammatoire en favorisant la production de cellules inflammatoires (macrophages, monocytes) et de cytokines pro-inflammatoires tels que IL-1 et IL-6. Le tabagisme peut aussi être à l'origine de lésions tissulaires directes. En effet, des études ont mis en évidence que les composés retrouvés dans le tabac peuvent affecter la viabilité des cellules au niveau de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et induire une perméabilité de cette dernière. La perméabilité de la BHE peut favoriser le passage de substances toxiques et de lymphocytes à l'origine d'une évolution plus rapide de la maladie. Enfin, les substances contenues dans la fumée des cigarettes sont aussi une source de cyanure d'hydrogène et d'autres métabolites impliqués dans la formation de radicaux libres et induisant des lésions oxydantes et une démyélinisation de la substance blanche. [14]

4. La question de la vaccination

Dans les années 90, le vaccin contre l'hépatite B est très largement recommandé pour les enfants et les adolescents. Plusieurs cas signalés ont donné lieu à penser que le vaccin contre l'hépatite B pouvait être associé à des cas nouveaux ou à des poussées de SEP. Face à l'inquiétude, le ministère français de la santé a provisoirement suspendu le programme de vaccination des adolescents contre l'hépatite B [15]. Plus de 12 études épidémiologiques ont été effectuées pour étudier le risque de survenue d'une SEP après vaccination contre le virus de l'hépatite B (HBV). Dans le contexte d'un grand nombre d'études de méthodologie solide concluant à des résultats négatifs, on peut conclure à l'absence d'arguments en faveur d'une

association entre vaccination contre le VHB et survenue d'une SEP, quel que soit l'intervalle de temps étudié [16].

Plus récemment, la campagne de vaccination contre le papillomavirus (HPV) a fait renaître la polémique autour de la vaccination et du déclenchement de SEP. Ce vaccin a été aussi suspecté d'augmenter le risque de SEP et d'autres pathologies démyélinisantes du système nerveux central (SNC). Une étude menée pendant 7 ans à partir des registres suédois et danois sur plus de quatre millions de femme dont plus de 2 millions ont été vaccinées contre HPV a permis de mettre en évidence l'absence de risque accru de développer une SEP après la vaccination [17].

Les études menées sur les vaccins contre la diphtérie, la coqueluche, le tétanos et la grippe n'ont pas montré d'association avec le développement de SEP [17].

Des études récentes semblent mettre en évidence un effet bénéfique de la vaccination contre la tuberculose par le bivalent de Calmette et Guérin (BCG) dans l'évolution de la SEP mais on ne sait actuellement pas par quel processus la vaccination par le BCG peut interagir et atténuer la physiopathologie de la SEP [17].

Il n'a pas été montré d'augmentation des poussées après vaccination à l'exception du vaccin contre la fièvre jaune. Une étude menée sur une petite cohorte met en évidence une augmentation du taux annualisé de poussée (TAP) et du nombre de lésion T1. Il est toutefois difficile de conclure à partir d'une seule étude de petite taille, et ceux même si les résultats cliniques sont sous-tendus par des données radiologiques. On ne peut donc pas exclure une augmentation du risque de poussées après vaccination contre la fièvre jaune [16].

Ainsi, à ce jour aucun lien statistiquement significatif n'a montré l'existence d'une association entre le risque de survenue d'affections démyélinisantes centrales et la vaccination. De manière générale les vaccins ne semblent pas augmenter le risque de survenue d'une poussée chez les patients atteints de SEP, seul le vaccin contre la fièvre jaune pourrait augmenter le risque de poussées. Il n'y a pas d'aggravation du handicap après une vaccination contre la grippe ou le BCG (seul vaccin ayant fait l'objet d'une étude sur le handicap) [16].

5. Les facteurs ethniques

La SEP est retrouvée dans de nombreuses ethnies parmi lesquelles les populations asiatiques, hispaniques et afro-américains, et plus fréquemment dans les populations blanches caucasiennes. Toutefois, de récents résultats remettent en cause l'affirmation largement acceptée selon laquelle les populations noires présentent un risque moins important de SEP que les populations blanches. En effet, chez les afro-américains le phénotype est plus sévère avec une évolution plus rapide du handicap que pour les américains d'origine européenne (Caucasien) [18]. L'impact des facteurs socio-économiques nuance probablement cette variation [19]. Les populations maghrébines présentent un pronostic beaucoup plus défavorable que les populations caucasiennes [20].

II- Physiopathologie de la sclérose en plaques

A- Anatomopathologie

Les plaques sont des lésions focales de démyélinisation au niveau du SNC. On retrouve à ce niveau des lésions d'âge et d'évolution variée. Les plaques de démyélinisation peuvent être retrouvées au sein de toutes les zones myélinisées du SNC, expliquant la diversité des symptômes cliniques. Après la phase inflammatoire, les plaques peuvent régresser avec une remyélinisation ou évoluer vers la sclérose [21].

A l'examen microscopique on observe un aspect histologiquement différent si la lésion est récente ou ancienne mais l'on retrouve toujours une atteinte sélective de la myéline pouvant être associée ou non à une atteinte axonale [21].

Les lésions actives aussi appelées lésions récentes sont caractérisées par un processus de démyélinisation en cours. On retrouve ainsi des infiltrats de lymphocytes T CD8 et lymphocytes T CD4 (en moindre proportion) activés, des plasmocytes et des macrophages réalisant la phagocytose des débris de myéline. On observe aussi une gliose réactionnelle et la présence d'œdème mettant en évidence une rupture de la BHE [21].

Les plaques non actives plus anciennes sont caractérisées par un processus de démyélinisation terminé. On observe une perte axonale, une perte d'oligodendrocytes myélinoformateurs et une gliose cicatricielle [21].

B- Modèle animal de SEP : Encéphalopathie auto-immune expérimentale

L'encéphalopathie auto-immune expérimentale (EAE) est le modèle animal le plus utilisé pour étudier la physiopathologie complexe de la SEP [22].

Chez les mammifères (rongeurs, singes), il est possible d'induire une EAE par l'injection de peptides de myéline ou de peptides de tissus du SNC tels que la myéline basic protéin (MBP), le phosphate de pyridoxal (PLP) ou la myéline oligodendrocyte glycoprotéine (MOG) associé à de l'adjuvant de Freund complet (permettant de stimuler la réponse immunitaire). Des troubles neurologiques variables apparaissent entre 9 et 12 jours après immunisation [23]. Ils sont induits pas une réponse Th1 (caractérisée par la production d'interféron γ par les lymphocytes T CD4+ helpers) et une réponse Th17 (caractérisée par la production d'IL-17 par les lymphocytes T CD4 helpers) [22].

C- Processus immunopathologique de démyélinisation

Le processus immunopathologique à l'origine de la démyélinisation est complexe et fait intervenir de nombreuses cellules immunitaires mettant en jeu le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif.

1- Le rôle des lymphocytes T régulateurs

On observe une perte de la tolérance au niveau périphérique en lien avec une altération de la fonction des lymphocytes T régulateurs (LT reg) ayant un rôle majeur dans le contrôle de l'auto-réactivité des lymphocytes T, des lymphocytes B et dans l'induction de la tolérance en périphérie. Ce dysfonctionnement présente une origine multiple :

- Diminution d'un sous type de LT reg naïfs (LT CD4+ CD25+ FoxP3+ CD45+) compensé par une augmentation de LT reg mémoire possédant une activité suppressive moindre
- Altération de la sortie des LT reg au niveau thymique et/ou un défaut de prolifération de ces derniers en lien avec une altération du récepteur à Interleukine 2 (IL-2) (induit après stimulation du TCR : T cells receptors) [24].

2- Le rôle des lymphocytes auto-réactifs

En raison de ce déficit au niveau des lymphocytes T régulateurs, on observe en périphérie au niveau des ganglions lymphatiques une activation de lymphocytes auto-réactifs T CD4 + et T CD8+ et de lymphocytes B par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) [24].

Les lymphocytes T CD4 + se différencient en lymphocytes Th1 et Th17 pro-inflammatoires dirigés contre la myéline. Ces lymphocytes Th1 et Th17 produisent des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interféron γ , TNF- α et IL-17 et des métalloprotéases matricielles (MMPs). Ces dernières contribuent à redistribuer et rompre les protéines des jonctions serrées et à augmenter l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales de la BHE facilitant ainsi extravasation des lymphocytes. Elles utilisent différents types de molécules d'adhésion pour pénétrer dans le SNC :

- Les lymphocytes Th1 utilisent préférentiellement l'intégrine VLA-4 (very late antigène)
- Les lymphocytes Th17 pénétreront à l'aide de MCAM (melanoma cell adhesion molecule), LFA (fonction associated antigen) ou grâce au plexus choroïde en utilisant les récepteurs CCR6.
- Les lymphocytes T CD8+ utilise VLA-4 et PSGL-1 (ligand P-selectin glycoprotein 1)
- Les lymphocytes B pénètrent dans le SNC grâce à VLA-4 [24]

L'infiltrat de cellules immunitaires présent au niveau du SNC induit une accumulation de lymphocytes T CD4, de lymphocytes T CD8, de lymphocytes B, de monocytes et macrophages dans l'espace périvasculaire autour des petites veines. Les leucocytes accumulés dans ces espaces périvasculaires vont sécréter des MMPs : MMP-2 et MMP-9 capables de dégrader des points d'ancrage des pieds astrocytaires et des protéines du collagène de la lame basale. Grâce

à ces actions on observe une perturbation de l'intégrité de la BHE favorisant la progression des cellules immunitaires vers le SNC [24].

Une fois dans la SNC, les lymphocytes T auto-réactifs dirigés contre la myéline sont réactivés par des cellules dendritiques de la microglie. Cette réactivation des lymphocytes T induit une sécrétion importante de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires induisant une activation des macrophages médiateurs de la démyélinisation et des lésions axonales grâce à une sécrétion de produits solubles tels que les espèces réactives de l'oxygène (ROS), les espèces réactives de l'azote (RNS) et le glutamate.

Les lymphocytes B se différencient en plasmocytes sécréteurs d'anticorps au niveau du SNC. Les anticorps auto-réactifs produit vont induire une démyélinisation par phagocytose ou par activation du complément. La majorité des cellules du SNC telles que les neurones, les astrocytes, et les oligodendrocytes expriment à leurs surfaces des molécules de complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I. En condition inflammatoire, ces cellules peuvent potentiellement être des cibles des lymphocytes T CD8 [24]. Ainsi, de nombreux acteurs cellulaires interviennent dans le passage de cellules immunitaires vers le SNC à l'origine du processus de démyélinisation caractéristique de la SEP. Il existe toutefois des mécanismes de remyélinisation [24].

D- La remyélinisation des lésions

La démyélinisation est la conséquence de l'inflammation et des dommages auto-immuns. La gaine de myéline isole les axones et assure la propagation de l'influx nerveux. Dans la SEP la démyélinisation induit une altération de l'intégrité axonale et une diminution de la vitesse de conduction de l'influx nerveux pouvant induire des déficits fonctionnels [25]. La remyélinisation des plaques est toutefois possible grâce à la présence de cellules résidentes au niveau du SNC : les précurseurs d'oligodendrocytes (OPC) assurant un remplacement partiel des oligodendrocytes détruits lors de la poussée [26]. Ces cellules peuvent se différencier, mûrir en oligodendrocytes formant la gaine de myéline [25].

Cette remyélinisation reste cependant peu efficace chez les patients atteints de SEP suggérant que des mécanismes moléculaires empêchent les OPC de se différencier en cellules productrices de myéline. Les mécanismes inhibiteurs sont divers, on observe que l'échec de la remyélinisation est corrélé à l'avancée dans la maladie et au vieillissement du patient résultant d'une diminution de la sécrétion des facteurs favorisant la différenciation des OPC par les monocytes et d'une diminution de l'élimination des débris de myéline. En effet, la phagocytose des débris de myéline dans le cerveau de patients atteints de SEP inhibe la différenciation des OPC. Le vieillissement a également directement une action sur la différenciation des OPC par la voie des mTOR (mammalian target of rapamycin) contribuant à l'échec de la remyélinisation et aboutissant à terme à une perte axonale définitive [25].

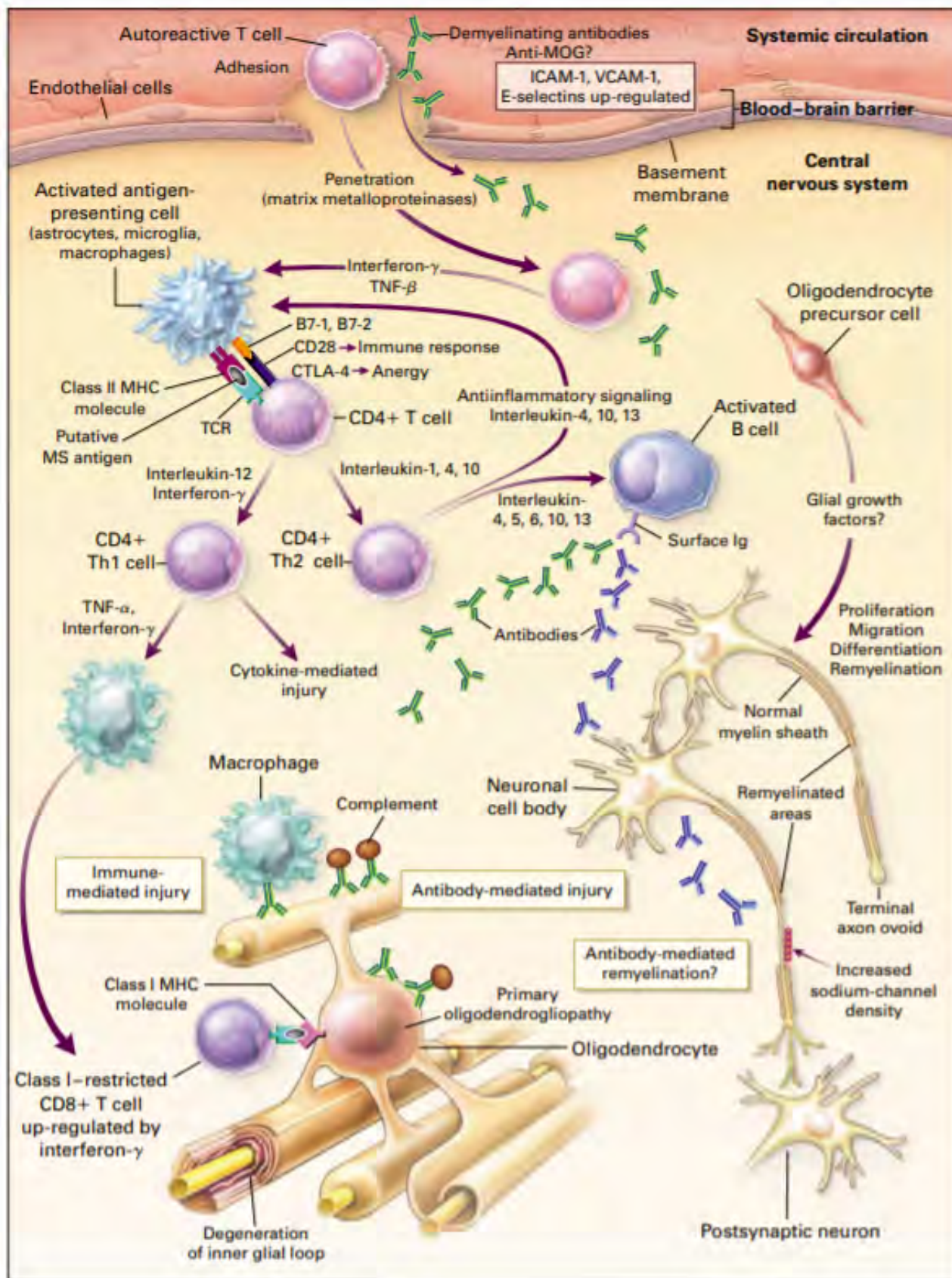


Figure 4: Schéma représentatif du processus immunopathologique de démyélinisation [149]

III- Diagnostic de sclérose en plaques

Les symptômes cliniques d'entrée dans la maladie sont extrêmement variables et polymorphes d'un patient à l'autre, rendant le diagnostic de SEP parfois difficile.

Le diagnostic de la SEP ne s'appuie pas sur des marqueurs biologiques spécifiques permettant de confirmer l'hypothèse diagnostique du médecin. En effet, le diagnostic du médecin doit s'appuyer sur des arguments cliniques avec des symptômes évocateurs et sur des arguments d'imagerie à résonance magnétique (IRM). Des examens complémentaires (type analyse du liquide céphalo-rachidien : LCR) peuvent être pratiqué en cas de doute sur le diagnostic [27].

A- La dissémination spatio-temporelle

Le diagnostic de SEP est un diagnostic d'exclusion pouvant être établi uniquement sur la base de critères cliniques et de critères IRM. Un argument essentiel au diagnostic est la dissémination spatio-temporelle des lésions [28]. La dissémination temporelle met en évidence la succession d'épisodes neurologiques dans le temps. La dissémination spatiale correspond à la présence de lésions dans plusieurs zones du SNC. La dissémination spatio-temporelle doit être recherchée lors de l'interrogatoire du patient, lors de l'examen clinique et peut également être mise en évidence à l'IRM par la présence simultanée de lésions nouvelles prenant le contraste après injection de gadolinium et de lésions anciennes ne prenant pas le contraste. Elle peut également être mise en évidence par l'apparition de nouvelles lésions sur des IRM successifs [29].

B- L'examen clinique

L'examen clinique s'appuie sur des facteurs d'orientation tel qu'un âge de début des symptômes entre 20 et 40 ans, la prédominance féminine et les antécédents familiaux. Il est nécessaire que le médecin effectue un interrogatoire approfondi afin de rechercher un épisode neurologique antérieur évocateur de la SEP [30].

Les symptômes et les signes cliniques sont polymorphes et peuvent présenter une sévérité variable. En cas de début monofocal on peut observer une neuropathie optique rétrobulbaire, ou des atteintes médullaires particulièrement évocatrices [27]. Devant ce tableau clinique, des examens paracliniques doivent être prescrits.

C- L'IRM : l'examen de référence

L'IRM encéphalique et médullaire sont les examens paracliniques de choix pour diagnostiquer une SEP. Ils permettent de vérifier le critère de dissémination spatio-temporelle en mettant en évidence les lésions.

L'image obtenue lors de l'examen IRM est pondérée en fonction du contraste T1 ou T2. Les lésions apparaissent en hyposignal (« trous noirs ») sur les séquences pondérées en T1, et sous la forme d'hypersignal (blanc) sur les séquences pondérées en T2. Pour mieux visualiser les lésions il peut être effectué un T2/FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) qui est une séquence T2 avec inversion du signal du LCR qui apparaît en hyposignal [29]. L'IRM permet ainsi de mettre en évidence la dissémination des symptômes dans l'espace. L'IRM avec injection d'un produit de contraste : le Gadolinium (Gd) permet de vérifier la dissémination dans le temps, en distinguant les lésions prenant le contraste Gd+ récentes (< 1 mois), des lésions ne prenant pas le contraste Gd- anciennes [31].

Les lésions de forme ovoïdes sont fréquemment observées au niveau de la substance blanche périventriculaire et peuvent aussi être localisées au niveau juxta cortical, sous-tentorielle ou encore médullaire [31].

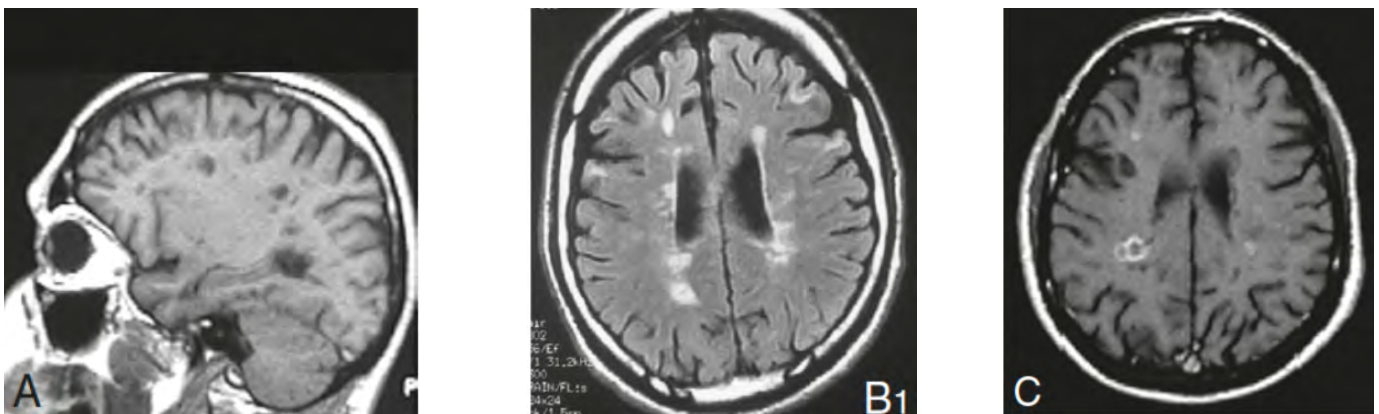


Figure 5 : Imagerie cérébrale de la SEP : A. IRM en séquence T1 ; B1. IRM en séquence FLAIR ; IRM en T1 avec injection de Gadolinium [29]

D- Les critères McDonald 2017

Les critères diagnostiques de McDonald, mis à jour en 2017 permettent le diagnostic de la SEP devant un tableau clinique typique dès la première poussée à condition qu'il y ait une dissémination temporelle et spatiale. Toutefois, ces critères de McDonald 2017 autorisent de remplacer le critère de dissémination temporelle par la mise en évidence d'une inflammation du LCR avec la présence de bandes oligoclonales (BOC) afin de réaliser un diagnostic précoce [29].

Arguments cliniques		Examens paracliniques pour confirmer le diagnostic
1 poussée	1 lésion objectivée par l'examen clinique	<u>Dissémination spatiale</u> à démontrer par l'IRM ou par une nouvelle poussée dans un site différent <u>Dissémination temporelle</u> : à démontrer par l'IRM ou par une nouvelle poussée ou par la présence de bandes oligoclonales dans le LCR
	≥ 2 lésions objectivées par l'examen clinique	<u>Dissémination temporelle</u> : à démontrer par l'IRM ou par une nouvelle poussée ou par la présence de bandes oligoclonales dans le LCR
≥ 2 poussées	1 lésion objectivée par l'examen clinique	<u>Dissémination spatiale</u> à démontrer par l'IRM ou par une nouvelle poussée dans un site différent
	≥ 2 lésions objectivées par l'examen clinique	
Progression neurologique insidieuse évoquant une SEP-PP	Progression du handicap ≥ 1 an (évaluation prospective ou rétrospective) de toute poussée clinique	Présence d'au moins 2 des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 1 lésion T2 dans ≥ 1 région caractéristique (périventriculaire, corticale, juxta-corticale, sous tentorielle) - ≥ 2 lésions T2 médullaires - Présence de BOC dans le LCR

Tableau 1: Les critères McDonald 2017 [32]

E- Analyse du liquide céphalo-rachidien

La ponction lombaire n'est pas faite systématiquement lorsque le diagnostic peut être établi sur des critères cliniques et IRM.

Physiologiquement, les immunoglobines de type G (IgG) ont la possibilité de diffuser en faible quantité au travers de la BHE, mais il n'y a pas de synthèse intrathécale. Dans la SEP, les lymphocytes B présents au niveau du SNC produisent des IgG non retrouvées dans le sang [33]. L'analyse du LCR permet de mettre en évidence une inflammation du SNC avec la présence de bandes oligoclonales à iso-électrofocalisation (plus de 90 % des SEP) et/ou un index d'IgG augmenté (supérieur à 0,7). Cette élévation des IgG n'est pas retrouvée dans le sang, signe d'une synthèse intrathécale d'immunoglobines [29].

D'autres marqueurs tels que la protéinorachie (25% des cas) ou la cytorachie (1/3 des cas) peuvent être augmentés, mais ils ont moins de valeur diagnostique et sont utiles pour orienter le diagnostic différentiel [29].

IV- Les différentes formes de SEP

Dans la prise en charge de la SEP, il est nécessaire de distinguer les différentes formes évolutives et de classer la pathologie de chaque patient afin de proposer le traitement le plus adapté à l'évolution de la maladie [34].

Il existe 3 grands types de SEP :

- La sclérose en plaques rémittente-récurrente (SEP-RR)
- La sclérose en plaque secondairement progressive (SEP-SP)
- La sclérose en plaques progressive primitive (SEP-PP)

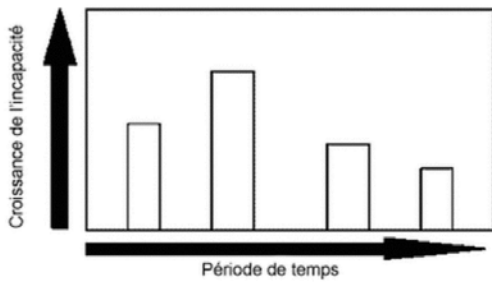
En plus de ces 3 formes de SEP, deux syndromes ont été définis :

- Le syndrome radiologiquement isolé correspondant à la découverte fortuite de plaques démyélinisantes à l'occasion d'un examen IRM pour un autre motif. Dans ce cas le patient n'a jamais présenté de symptôme de SEP, mais il présente un risque d'entrée dans la maladie plus tard.
- Le syndrome cliniquement isolé correspond à des patients développant une première poussée inflammatoire associée à une symptomatologie typique de SEP sans dissémination dans le temps (absence de nouvelle lésion ou de lésion ancienne inactive) ou sans dissémination dans l'espace (présence d'une seule lésion). Cette double dissémination spatiale et temporelle étant nécessaire au diagnostic de SEP [34].

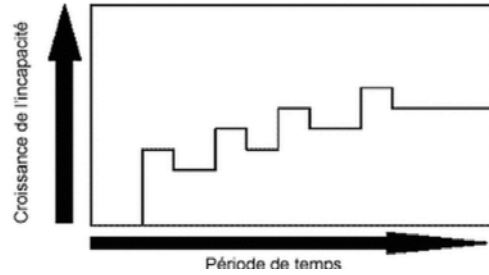
A- La SEP rémittente-récurrente

La forme rémittente-récurrente représente la majorité des cas de SEP (80-85 % des cas) [30]. Elle se caractérise par des poussées d'intensité et de fréquence variables totalement réversibles ou laissant des séquelles persistantes. Le patient ne présente pas d'aggravation des symptômes entre les poussées. Les poussées sont définies par l'apparition et/ou l'aggravation de symptômes devant persister plus de 24 heures en l'absence fièvre [34].

On distingue au sein des SEP-RR des formes inactives (spontanément ou grâce à un traitement immunomodulateur) et des formes actives caractérisées par la survenue de poussées cliniques et / ou la présence de nouvelles lésions à l'examen IRM [34].



A

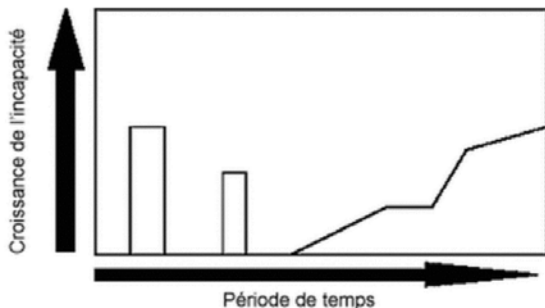


B

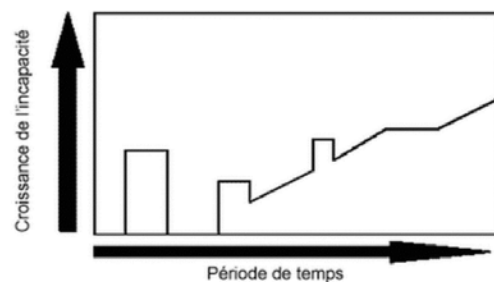
Figure 6: Schéma de l'évolution de la SEP-RR (A : sans séquelle ; B : avec séquelle) [145]

B- La SEP secondairement progressive

La SEP-SP apparait chez près de 50% des patients après 5 à 20 ans d'évolution de SEP-RR. Après une période plus ou moins longue sans progression entre les poussées, la maladie évolue sans poussées et / ou avec des poussées suivies de plateaux ou de rémissions minimales [30]. Il est aujourd'hui impossible de prédire le moment de la transition d'une forme avec poussées et rémission vers une forme secondairement progressive [34].



A



B

Figure 7: Schéma de l'évolution de la SEP-SP [145](A : sans poussée ; B : avec poussée)

C- La SEP primaire progressive

La SEP-PP est plus fréquente chez les patients présentant un âge d'entrée dans la maladie plus tardif : après 40 ans. Elle représente entre 10 et 15% des cas [30]. La SEP-PP est caractérisée dès le début de la maladie et en l'absence de poussée initiale individualisée par une accumulation progressive de déficits neurologiques [34].

On distingue 4 sous types dans les formes progressives primaires ou secondaire :

- Les formes actives avec progression,

- Les formes actives sans progression
- Les formes non actives avec progression
- Les formes non actives sans progression (maladie stabilisée en plateau)

Les formes actives sont caractérisées par la présence de poussées surajoutées à la progression et/ ou par des modifications de l'imagerie IRM [30].

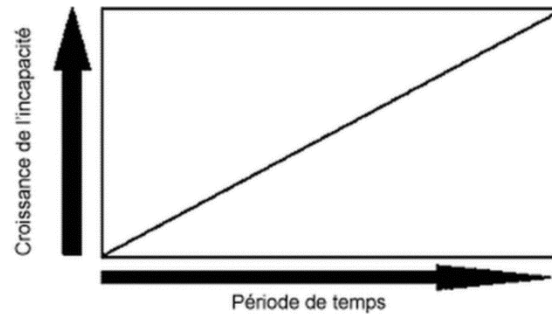


Figure 8: Schéma de l'évolution des formes primaires progressives de SEP [145]

V- La symptomatologie clinique

Les symptômes cliniques sont très variables d'un patient à un autre en lien avec la localisation des plaques de démyélinisation. On retrouve principalement les symptômes suivants :

- La fatigue : retrouvée chez plus de 75% des patients est d'origine multifactorielle [35] [36]
- La douleur : ce symptôme peut prendre des formes diverses en fonction du lieu de l'atteinte neurologique [35] [30]
- La spasticité : lorsqu'elle est légère peut contribuer à compenser partiellement la gêne fonctionnelle liée au déficit moteur. Quand elle est plus importante, elle peut majorer une incapacité motrice et être à l'origine d'une perte d'autonomie, de douleurs [30]
- Dépression/Anxiété
- Troubles cognitifs : troubles de la mémoire, de l'attention et de l'élocution
- Troubles musculaires : tremblements, fonte musculaire, spasmes, troubles de la marche
- Troubles génito-sexuels : dyspareunies, dysfonctionnement érectil chez l'Homme
- Troubles sphinctériens : envie impérieuse d'uriner ou difficulté à uriner, incontinence, constipation
- Troubles de l'équilibre, de la marche et de la coordination : diminution de la coordination des mouvements, diminution de l'habileté pour des gestes fins et précis
- Troubles sensitifs : engourdissements, sensations anormales, douleurs

- Troubles visuels : nystagmus, diminution de l'acuité visuelle en lien avec une névrite optique rétrobulbaire, diplopie [35]

VI- Évolution du handicap

Le suivi de l'évolution de la pathologie s'effectue grâce à une échelle d'évaluation : l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale). Cette échelle cote le handicap de 0 (pas de handicap) à 10 (décès lié à la SEP) et progresse par demi-point ainsi le score augmente avec l'évolution du handicap. Entre 0 et 3,5, la marche est normale, à partir de 7 le patient est confiné au fauteuil [30].

Ce score présente une sensibilité aux changements cliniques ; une reproductibilité moyenne et ne permet pas d'évaluer l'évolution du handicap au niveau des membres supérieurs pour les scores inférieurs à 6 [30].

Les fonctions neurologiques testées sont les suivantes :

- Fonction pyramidale (par exemple : hémiparésie légère ou modérée, quadriplégie)
- Fonction cérébelleuse (par exemple : ataxie légère, ataxie modérée, incapacité d'effectuer des mouvements coordonnés)
- Fonction du tronc cérébral (par exemple : nystagmus, dysarthrie marquée, incapacité à parler ou à avaler)
- Fonction sensitive (par exemple : diminution légère, modérée ou sévère de la douleur ou de la sensibilité au toucher, diminution de la proprioception)
- Fonction urinaire et transit intestinal (par exemple : rétention urinaire ou intestinale, incontinence, sondage nécessaire, perte de la fonction urinaire ou intestinale)
- Fonction visuelle (par exemple : normale, scotome, diminution marquée de l'acuité visuelle)
- Fonction mentale (par exemple : légère diminution des capacités mentales, diminution modérée des capacités mentales, démence)
- Autres fonctions (toutes perturbations neurologiques pouvant être retrouvées dans la SEP) [37]

Score	Critères
0.0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0 ; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulateur.

3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2 ; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+ ; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10.0	Décès lié à la SEP

Tableau 2: Échelle EDSS d'évaluation du handicap [37]

VII- La prise en charge de la SEP

A- Les traitements des poussées

La prise en charge de la poussée repose sur l'administration par voie intraveineuse de glucocorticoïdes. L'administration de méthylprednisone en bolus à une posologie de 1 gramme par jour pendant 3 à 5 jours permet de réduire l'intensité et la durée de la poussée. En cas de contre-indication à l'administration IV des corticoïdes, ces derniers peuvent être pris par voie orale. Pour les poussées paucisymptomatiques et/ou rapidement régressives, il n'est pas nécessaire de mettre en place un traitement.

Une amélioration clinique est ressentie en moyenne par le patient après 8 à 10 jours mais la récupération peut nécessiter plusieurs semaines [38].

B- Les traitements de fond

1- Les traitements de première ligne

1. Aubagio® (térfunomide)

a. Indication thérapeutique

Aubagio® est un traitement de première ligne par voie orale, indiqué dans la prise en charge de patients adultes et des patients enfants âgés de 10 ans et plus atteints de SEP-RR [39].

b. Mécanisme d'action

Aubagio® (térfunomide) est un agent immunomodulateur qui inhibe réversiblement et sélectivement la dihydro-orotate deshydrogénase (DHO-DH) : enzyme mitochondriale fortement exprimée dans les lymphocytes en prolifération. La DHO-DH est nécessaire à la synthèse de novo de base pyrimidine, composant de l'ADN. En inhibant la DHO-DH, le térfunomide induit un effet cytostatique sur la prolifération des lymphocytes B et des lymphocytes T auto-réactifs impliqués dans la physiopathologie de la SEP. Les lymphocytes au repos ne sont pas affectés par l'inhibition de la DHO-DH, car ils sont capables de s'auto-renouveler indépendamment de la voie des pyrimidine grâce à l'existence d'une voie de sauvetage [40].

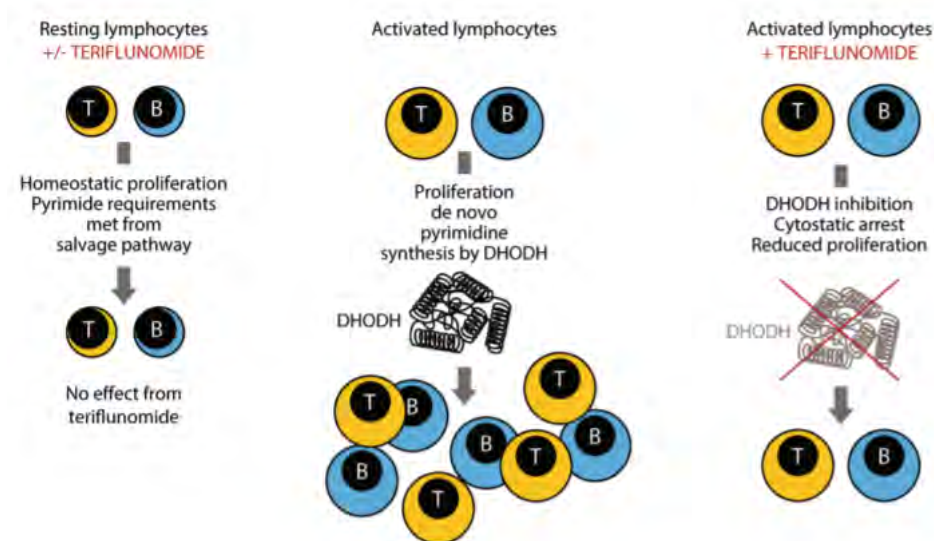


Figure 9: Schéma du mécanisme d'action d'Aubagio® (térfunomide) [40]

c. Aubagio® et vaccination

Les études cliniques ont observé la réponse vaccinale à des antigènes de rappel (vaccin contre la grippe) et à des primo-vaccinations (vaccin de la rage) de patients traités depuis plus de 6 mois par térfunomide. Après vaccination par le vaccin de la grippe, les titres d'anticorps des patients traités par térfunomide 7 mg et 14 mg, ainsi que du groupe contrôle (patients traités par interféron β) ont été mesurés. Il n'a pas été mise en évidence de changements significatifs quantitatifs ou qualitatifs de la réponse immunitaire à la vaccination par des antigènes de rappels chez les patients traités par térfunomide par rapport au groupe contrôle. Pour la vaccination contre la rage, on observe chez les patients traités par térfunomide un titre d'anticorps légèrement plus faible que dans le groupe placebo. Mais l'ensemble des patients traités par térfunomide a atteint une séroprotection (titre > 0,5 UI/mL). Ainsi les patients traités par térfunomide préservent leurs capacités à produire une réponse vaccinale protectrice à des antigènes de rappels ainsi qu'à des néo-antigènes [40].

Bien que la vaccination anti-COVID 19 n'ait pas fait l'objet d'une étude chez les patients traités par Aubagio®, des résultats d'une étude de vraie vie ont mis en évidence chez ces patients infectés par a COVID-19, un taux d'anticorps anti-SARS-CoV-2 comparable à ceux de sujets non traités. De plus, le térfunomide réduit la prolifération des lymphocytes auto-réactifs et pas celle de lymphocytes qui répondent à une stimulation par des antigènes exogènes tels que la protéine spike du SARS-CoV-2. Ainsi, il serait peu probable que la réponse immune aux vaccins anti-COVID 19 soit diminuée chez ces patients [41].

2. Tecfidera® (Diméthylfumarate)

a. Indication thérapeutique

Tecfidera® (diméthylfumarate) est un traitement administré par voie orale, indiqué en première intention chez les patients adultes atteints de SEP-RR [42].

b. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du diméthylfumarate et de ses principaux métabolites n'est pas totalement connu. Le diméthylfumarate semble interagir avec la voie redox intracellulaire en activant la voie du Nrf2 (nuclear related factor 2) modulant les thiols intracellulaires et augmentant la concentration en glutathion réduit, cela aboutit à une inhibition d'enzyme du stress oxydatif. Le diméthylfumarate présente aussi un effet anti inflammatoire en inhibant l'action du facteur NFkB (nuclear factor-kappa B) qui régule la production de cytokines pro inflammatoires et de molécules d'adhésion [43] [44].

Les études animales ont mis en évidence le caractère neuroprotecteur direct du diméthylfumarate chez les souris atteintes d'EAE (modèle animal de SEP). Dans les études *in vitro*, il a pu être mis en évidence un effet anti-inflammatoires et anti-prolifératif pouvant expliquer la lymphopénie observée chez certains patients traités par Tecfidera® [44].

c. Tecfidera® et vaccination

La capacité du système immunitaire à produire une réponse vaccinale chez des patients traités par diméthylfumarate a été étudiée dans une étude clinique versus Interféron β . Des patients traités depuis plus de 6 mois par diméthylfumarate 240 mg et des patients traités depuis plus de 3 mois par interféron β ont été vaccinés contre des antigènes de rappels : le tétanos et la diphtérie. Pour ces deux vaccins il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre le groupe traité par diméthylfumarate et le groupe contrôle dans :

- L'augmentation des titres d'IgG (vaccination efficace si les titres à 4 semaines étaient > 2 fois avant la vaccination)
- Le nombre de patient ayant atteint l'immunité protectrice.

Des résultats comparables ont été obtenu pour la vaccination par néo-antigènes : vaccin anti méningococcique. En effet, il n'a pas été mis en évidence de différence significative du nombre de patient ayant une séroprotection, ni de l'augmentation du titre d'IgG entre les deux groupes.

Ainsi, les patients traités par diméthylfumarate préservent leurs capacités à produire une réponse vaccinale protectrice à des antigènes de rappels ainsi qu'à des néo-antigènes [45].

Bien que la vaccination contre la COVID-19 n'est pas fait l'objet d'une étude clinique avec Tecfidera®, les cas rapportés de patients sous ce traitement infectés par la COVID-19 n'ont pas présenté de forme grave. De plus, les études sur la vaccination des patients traités par Tecfidera® ne montrent pas de diminution de la réponse vaccinale contre des virus, il serait peu probable que la réponse immune aux vaccins anti-COVID inactivés, à ARN-messager ou à protéines recombinantes soit diminuée chez ces patients. Toutefois, par son action immunomodulatrice en inhibant Nrf-2, le diméthylfumarate induit chez environ 37% des patients des lymphopénies. Même si à ce jour aucune donnée clinique ne permet d'affirmer que les patients traités par diméthylfumarate présentent un risque plus important d'infection

à SARS-CoV-2, les patients présentant une lymphopénie modérée à sévère pourraient présenter une susceptibilité augmentée au SARS-CoV-2 [41].

3. Les Interférons

Les interférons (IFN) sont des cytokines, produites en faible quantité par les cellules de l'organisme. Ces taux sont fortement augmentés lors de l'activation de la réponse immunitaire innée. On distingue les interférons de type I (IFN- α et IFN- β), et les interférons de type II (IFN γ) [46].

Les interférons dans la SEP se présentent sous la forme : IFN β -1a ou IFN β -1b. Différents laboratoires le commercialisent sous quatre dénominations de spécialités pharmaceutiques :

- Avonex[®] : Interféron β -1a glycosylé 30 μ g IM
- Rebif[®] : Interféron β -1a glycosylé 22 μ g ou 44 μ g SC
- Betaféron[®] : Interféron β -1b non glycosylé 250 μ g SC
- Extavia[®] : Interféron β -1b non glycosylé 250 μ g SC non reconstitué [47]

Il existe également une forme pégylée de l'Interféron bêta 1 : Plegridy[®] (Interféron β -1a pégylé) permettent grâce à sa galénique une administration moins fréquente (1 fois toutes les deux semaines contre une fois par semaine pour les autres formes Interféron) [47].

a. Indication thérapeutique

L'IFN β est indiqué dans la prise en charge des patients atteints de forme rémittente-récurrente de SEP [47].

b. Mécanisme d'action

L'intérêt initial pour l'IFN comme traitement de la SEP était en lien avec l'activité antivirale de l'IFN. Par la suite, les propriétés immunomodulatrices et antiprolifératives de l'IFN ont été découvertes. Même si à ce jour le mécanisme d'action exact de l'interféron β n'est pas totalement compris, il semblerait faire intervenir plusieurs mécanismes :

- Activation des récepteurs IFNAR1/2 (Interferon-alpha/beta receptor) induit une down régulation de l'expression du CMH de type II présent à la surface des CPA (cellules dendritiques, cellules de Langerhans, et les lymphocytes B) à l'origine d'une diminution de l'activation des lymphocytes.
- Activation des récepteurs IFNAR1/2 après phosphorylation induit une transduction du signal en intracellulaire et l'activation des facteurs de transcription STAT 1 et STAT 2 (Signal Transducers and Activators of Transcription) qui induisent une augmentation de la production d'IL-10 anti-inflammatoire par les lymphocytes T et une diminution de la production d'IL-17 pro-inflammatoire.
- Diminution de l'expression des molécules d'adhésion VLA-4 et clivage de protéines d'adhésion vasculaire endothéliale (VCAM) qui induit une diminution de la séquestration de cellules au travers de la BHE. La migration des lymphocytes T au travers de la BHE est également diminuée grâce à un blocage des MMPs et de molécules d'adhésion.

- Une up-régulation du récepteur FAS/TACI induisant la production de marqueurs pro-apoptotiques tels que l'Annexine-V et la caspase-3 induisant une apoptose spécifique des lymphocytes B [48]

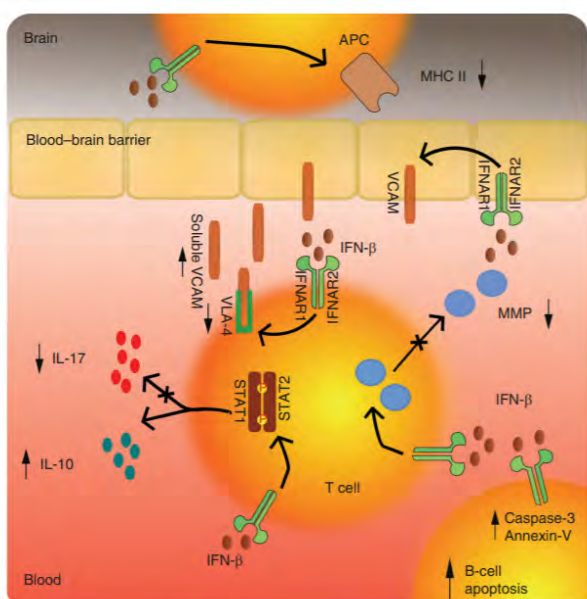


Figure 10 : Schéma du mécanisme d'action moléculaire de l'interféron β [48]

Au-delà de l'augmentation de l'effet anti-inflammatoire, de la réduction de l'activité pro-inflammatoire, et la migration au travers de la BHE. Des études in vitro et chez l'animal suggèrent que l'interféron β pourrait aider aux réparations des lésions du SNC en promouvant l'expression du gène codant pour NGF (Nerve growth factor) [49]: facteur de croissance qui favorise entre autres la survie cellulaire et la différenciation [50].

c. Interféron β et vaccination

La capacité du système immunitaire à produire une réponse vaccinale chez des patients traités par Interféron β a été étudiée dans une étude clinique versus placebo. Ces patients ont été vaccinés contre le virus de la grippe, la proportion de patients présentant un titre d'anticorps protecteur était équivalent entre les deux groupes quatre semaines après la vaccination [51].

Par conséquent, les patients atteints de SEP traités par IFN β ont probablement une réponse adéquate contre les vaccins COVID-19 inactivés et à protéines recombinantes. Aucune étude spécifique n'a pour le moment été effectuée pour évaluer la réponse vaccinale avec les vaccins à ARNm, vecteurs viraux [52].

4. Copaxone® (acétate de glatiramère)

a. Indication

Acétate de glatiramère est indiqué dans le traitement des formes rémittentes de sclérose en plaques [53].

b. Mécanisme d'action

L'acétate de glatiramère a été le premier traitement de la SEP-RR avec les Interférons. L'acétate de glatiramère est composé de polypeptides hétérogènes associés à des acides aminés. Le mécanisme d'action exact de l'acétate de glatiramère n'est pas totalement élucidé, mais il semble induire un switch des populations de lymphocytes Th1 pro-inflammatoires vers des lymphocytes Th2. L'acétate de glatiramère agit également au niveau de l'expression des cytokines en augmentant l'expression IL10 et IL-4 et en diminuant l'expression de cytokines pro-inflammatoires tel que le TNF et IL-12. De plus, l'utilisation quotidienne semble favoriser la migration au travers de la BHE de lymphocytes Th2 favorisant la libération de cytokines anti-inflammatoires en intrathécale [44].

L'acétate de glatiramère semble également présenter un effet immunomodulateur sur d'autres cellules du système immunitaire [44].

c. Copaxone® et vaccination

Le maintien de la réponse vaccinale a été étudié chez des patients atteints de SEP traités par acétate de glatiramère. Les patients ont été vaccinés contre la grippe et l'on observe dans ce groupe des titres d'anticorps protecteurs post vaccination chez plus de 70% d'entre eux et 56,9 % présentent des anticorps contre les trois souches d'*influenza virus*. Mais ce titre d'anticorps était diminué par rapport au groupe de patients recevant de l'interféron β [54].

Ainsi, on observe un maintien de la réponse vaccinale chez les patients traités par acétate de glatiramère mais cette réponse est diminuée [54].

L'acétate de glatiramère n'induit pas une déplétion lymphocytaire, il y a peu de chance qu'il impacte l'efficacité vaccinale du vaccin contre le SARS-CoV-2 [52].

5. Gilenya®(fingolimod)

a. Indication

Le fingolimod est le premier traitement par voie orale à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché par la Food and Drug Administration (FDA) dans les formes très actives de SEP-RR [55].

b. Mécanisme d'action

Le fingolimod est un analogue structural de la sphingosine. Dans l'organisme il est rapidement phosphorylé par la sphingosine kinase 2 et son métabolite actif : fingolimod-phosphate peut alors se fixer avec une forte affinité sur 4 des 5 récepteurs S1P (S1P1 et S1P3 à S1P5). Ces récepteurs sont présents notamment à la surface des lymphocytes et au niveau des cellules du SNC [56].

Quand une CPA présente un antigène aux lymphocytes T au niveau des ganglions lymphatiques, ces derniers sont maintenus dans les ganglions pour être activés puis se retrouvent dans la circulation générale pour rejoindre le site de l'inflammation. Le récepteur S1P1 fortement exprimé au niveau des lymphocytes joue un rôle dans la régulation de la

circulation de ces cellules entre les ganglions lymphatiques et le sang. En se fixant avec une forte affinité sur le récepteur membranaire S1P1, le fingolimod-phosphate induit un effet antagoniste avec une internalisation et une dégradation du récepteur rendant les lymphocytes incapables de répondre au gradient S1P nécessaire à leur sortie, ils sont alors séquestrés dans les ganglions lymphatiques. En empêchant cette sortie, le fingolimod permet de réduire l'infiltrat de lymphocytes auto-réactifs et donc l'inflammation et les dommages tissulaires au niveau du SNC. Toutefois, les patients conservent une fonction immunitaire normale, les lymphocytes effecteurs mémoires n'étant pas sensibles au gradient de S1P, ils continuent donc à circuler librement entre le tissu lymphoïde et le sang [56]

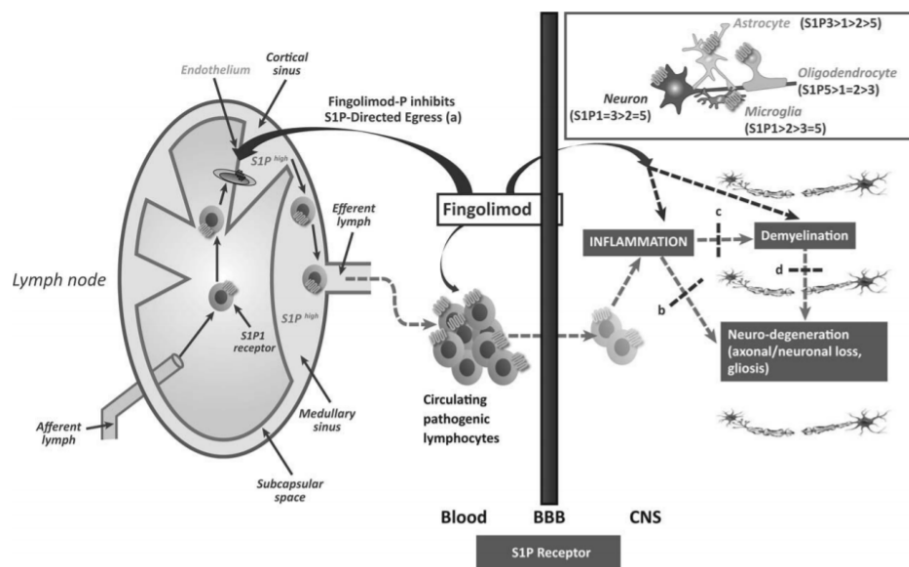


Figure 11: Schéma du mécanisme d'action du fingolimod [151]

Pour information la classe des anti-SP1 s'agrandit avec l'arrivée sur le marché de deux nouveaux traitements Zeposia® (ozanimod) et Ponvory® (ponesimod).

c. Gilenya® et vaccination

La capacité du système immunitaire à produire une réponse vaccinale chez des patients traités par fingolimod a été étudié dans une étude clinique versus placebo. Des patients traités par fingolimod ou sous placebo ont été vaccinés contre des antigènes de rappels :

- Vaccin de la grippe
- Vaccin anti-tétanique

Le fingolimod par son action sur les récepteurs à la spingosine-1-phosphate conduit à une séquestration des lymphocytes dans le tissu lymphoïde et induit une diminution des lymphocytes circulants. Les lymphocytes mémoires n'exprimant pas le récepteur membranaire S1P, ne subissent pas cette séquestration. Ainsi, les patients sous fingolimod peuvent en théorie développer une réponse vaccinale contre le vaccin de la grippe et le vaccin anti-tétanique. Toutefois, il a été mis en évidence une diminution significative de la réponse

immunitaire par rapport au groupe placebo avec une proportion significativement moins importante de patients présentant une séroconversion contre la grippe et le tétanos dans le groupe traité par fingolimod à 3 et 6 semaines post-vaccination. L'augmentation significative des titres d'anticorps était également significativement moins importante dans le groupe traité par fingolimod.

Cependant, une étude clinique précédente avait montré que les patients traités par fingolimod avait une réponse vaccinale comparable au groupe contrôle. En effet, la proportion de patients avec une séroprotection satisfaisante était comparable entre les deux groupes :

- Augmentation du nombre de lymphocytes T spécifiques de la grippe
- Augmentation de la concentration en IgM et IgG comparable

La différence de résultats entre ces deux études pourrait être liée à la méthode de dosage des immunoglobulines. Dans l'étude ayant montré une réponse vaccinale efficace avec le fingolimod, les immunoglobulines ont été dosées grâce à un test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) alors que dans l'autre étude un dosage HAI (hemagglutination inhibition) a été effectué. Le fingolimod pourrait ainsi, affecter qualitativement la réponse humorale, cette théorie est appuyée par des études sur l'animal montrant une diminution de la formation de centres germinatifs.

Le traitement par fingolimod est compatible avec une réponse vaccinale efficace mais cette réponse peut-être nettement diminuée chez certains patients, il est donc important de le prendre en compte lors de la vaccination des patients [58].

Des patients traités par fingolimod et ayant contracté une infection par la COVID-19 ont présenté des titres d'anticorps diminués par rapport à des patients non traités. Toutefois, ces patients n'ont pas eu de formes graves d'infection à SARS-CoV-2 (90%), cela pourrait s'expliquer par le maintien d'une réponse immunitaire cellulaire médiée par les lymphocytes T [59].

Les patients traités par fingolimod n'ont pas développé de réponse humorale efficace post vaccination par Comirnaty®, et seulement un patient (1/26) a une réponse humorale atténuée mais supérieure au seuil de réponse positive. L'incapacité de ces patients à développer une réponse humorale post vaccinale contre le SARS-CoV-2 peut être mis en relation avec une lymphopénie profonde (lymphocytes < 500 cellules/mm³) ou modérée (lymphocytes compris entre 500 et 1000 mm³) chez 88,5% des patients inclus dans l'étude. Toutefois, les patients présentant un titre de lymphocytes supérieur à 1000 cellules/mm³ n'ont pas eu de réponse vaccinale optimale, ceci pourrait être lié à la déplétion en lymphocytes B CD19 indépendamment du degré de lymphopénie comme déjà décrit dans la littérature [60].

2- Les traitements de deuxième ligne

1. Tysabri® (natalizumab)

a. Indication thérapeutique

Le natalizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti- $\alpha 4$ -intégrine indiqué dans le traitement de fond chez les patients présentant des formes actives de SEP-RR malgré un traitement de première ligne bien conduit et pour les patients présentant une SEP-RR sévère d'évolution rapide [61].

b. Mécanisme d'action

Le natalizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre VLA-4 qui est l'une des chaînes de l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ exprimée à la surface des lymphocytes et des monocytes. Lorsque cette intégrine se lie à son ligand VCAM-1 exprimé à la surface des cellules endothéliales de la BHE, cela induit la migration des lymphocytes au sein du parenchyme cérébral. En bloquant l'interaction entre VLA-4 et VCAM-1, le natalizumab inhibe la migration des lymphocytes au sein du SNC [44].

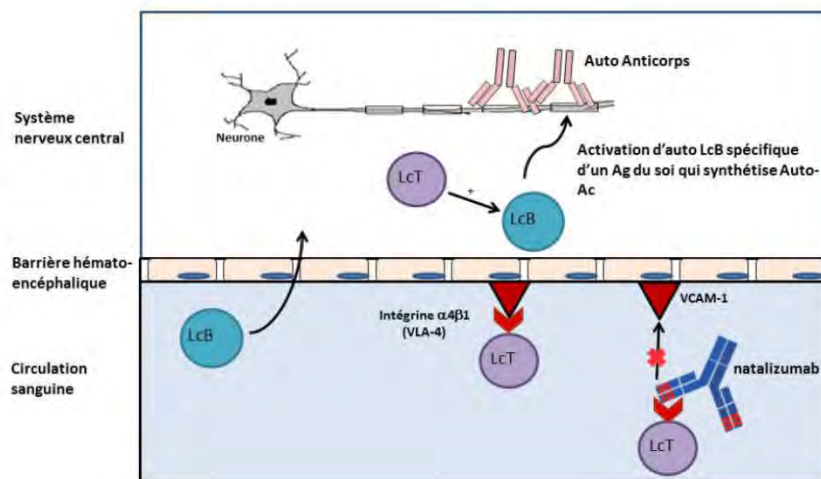


Figure 12: Schéma du mécanisme d'action du natalizumab [62]

c. Tysabri® et vaccination

La capacité du système immunitaire à produire une réponse vaccinale chez des patients traités par natalizumab a été étudiée dans une étude clinique versus placebo. Des patients traités par natalizumab depuis plus de 6 mois ou sous placebo ont été vaccinés contre :

- Un antigène de rappel : le tétanos
- Un néoantigène le KLH : keyhole limpet hemocyanin (antigène xénobiotique immunogénique utilisé pour étudier les réponses vaccinales) [63].

Tous les patients inclus présentaient des niveaux protecteurs d'anticorps anti-tétaniques et la proportion de patients répondant au KLH était similaire entre le groupe de patients traités

et le groupe contrôle. Ainsi, le natalizumab ne semble pas affecter les capacités du système immunitaire à produire une réponse vaccinale efficace contre des néoantigènes et des antigènes de rappels [64].

Sur la base de l'étude précédente, il y a peu de risques que le vaccin contre le SARS-CoV-2 ne soit pas efficace pour les patients traités par natalizumab [41].

2. Ocrevus® (ocrelizumab)

Ocrevus® est un médicament mis sur le marché par le laboratoire Roche. Ce laboratoire possédait déjà un autre anti-CD20, le rituximab ne possédant pas d'indication dans la SEP mais était largement utilisé en hors AMM dans la prise en charge de la SEP. La mise sur le marché d'Ocrevus a induit un switch des patients traités par rituximab vers Ocrevus®.

a. Indication thérapeutique

Ocrevus® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de SEP récurrente (SEP-R). Ocrevus® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de SEP-PP à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap [65].

b. Mécanisme d'action

Ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la glycoprotéine CD20 exprimée à la surface des lymphocytes B (à l'exception des plasmocytes et des progéniteurs pro B). La liaison d'ocrelizumab aux lymphocytes B induit une activation du complément et l'élimination de ces lymphocytes par cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) via les cellules Natural Killers (NK). En ne se fixant pas sur les plasmocytes et les progéniteurs, les patients traités par ocrelizumab préservent les capacités de la réponse humorale. L'efficacité thérapeutique d'ocrelizumab dans la SEP est probablement liée à la disparition des fonctions cellulaires des lymphocytes B : présentation antigénique et sécrétion de cytokines [44] [66].

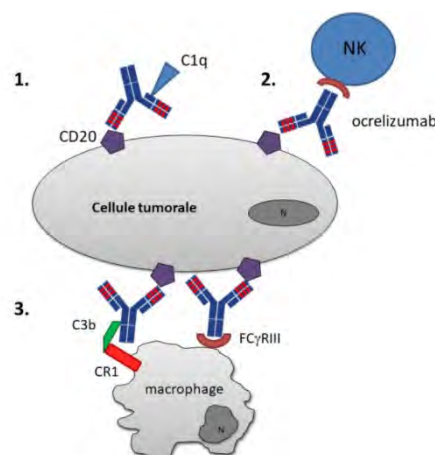


Figure 13: Schéma du mécanisme d'action d'ocrelizumab [67]

c. Ocrevus® et vaccination

L'étude VELOCE a analysé l'effet du traitement par ocrelizumab sur la réponse vaccinale. Des patients atteints de SEP- RR traité par :

- Groupe 1 : ocrelizumab 600 mg (une perfusion)
- Groupe 2 : groupe contrôle traité par Interféron beta (3 injections par semaine)

Les patients ont été vaccinés soit par :

- Un vaccin de rappel à virus inactivé : le virus de la grippe
- Un vaccin à néoantigène : KLH

Les résultats mettent en évidence que les patients traités par Ocrevus® présentent une réponse vaccinale diminuée. En effet, on observe après vaccination contre la grippe, une séroprotection entre 55,6% et 80% pour les patients traités par ocrelizumab contre 75% à 97% pour le groupe contrôle. La réponse humorale après vaccination par néo-antigène était également très fortement diminuée dans le groupe traité par ocrelizumab [68].

Pour les patients traités par anti-CD20 et ayant contracté une infection par le SARS-CoV 2, il a été mis en évidence une proportion de tests sérologiques positifs moins importante (15,8%) que chez des patients atteints de SEP sans traitement (68,5%) [69].

Les études menées sur le vaccin contre SARS-Cov-2 chez des patients traités par ocrelizumab montre une diminution de la réponse vaccinale mais ces résultats sont hétérogènes et certains patients ont des titres d'anticorps protecteurs contre la COVID-19 [70].

3.Elsep® (mitoxantrone)

a. Indication thérapeutique

La mitoxantrone possède de nombreuses indications notamment en oncologie dans la prise en charge de lymphome, de cancer du sein ou encore dans les leucémies myéloïdes aiguës. Dans la SEP, elle est indiquée pour des patients présentant une SEP-R hautement active associée à une invalidité évoluant rapidement en absence d'autres alternatives thérapeutiques [71].

b. Mécanisme d'action

La mitoxantrone est un traitement anti-néoplasique de la classe des anthracenediones. Il s'agit d'un inhibiteur de la topoisomérase II, s'intercalant à l'ADN des cellules proliférantes sans sélectivité [44]. Le mécanisme d'action dans la SEP est complexe en effet, par son activité cytotoxique elle empêche la prolifération des lymphocytes T, lymphocytes B et des macrophages. Au niveau du SNC elle inhibe la dégradation de la myéline médiée par les macrophages, diminuant ainsi la démyélinisation et la perte axonale. La mitoxantrone diminue aussi la production d'anticorps en induisant l'apoptose des CPA. Elle exerce également ces propriétés immunomodulatrices en inhibant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires

telles que l'IFN γ , le TNF et l'IL-2 et en augmentant la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires [72].

c. Elsep® et vaccination

Le mécanisme d'action immunosuppresseur de la mitoxantrone pose la question de l'efficacité vaccinale chez ces patients. En effet une étude a mis en évidence l'incapacité des patients traités par mitoxantrone à produire une immunité protectrice contre le vaccin de la grippe, et seul un patient de l'étude présentait un titre d'anticorps antigrippal détectable. Ainsi, la mitoxantrone interagit avec la réponse vaccinale, toutefois il semblerait que le moment de la vaccination par rapport à la dernière administration de mitoxantrone influence les capacités de l'organisme à induire une réponse vaccinale efficace [73].

4. Mavenclad® (cladribine)

a. Indication thérapeutique

Mavenclad® est indiqué chez les adultes dans le traitement des formes très actives de SEP-R définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie [74].

b. Mécanisme d'action

Les lymphocytes sont des cellules avec une activité répllicative importante pour répondre aux diverses stimulations. Pour assurer ces fonctions répliquatives, les lymphocytes sont dépendants des voies de synthèse de novo et de sauvetage des bases puriques et pyrimidiques pour la synthèse du matériel génétique. Parmi ces voies l'adénosine déaminase (ADA) fortement exprimée dans les lymphocytes T et lymphocytes B a un rôle majeur dans le métabolisme des bases puriques [75].

La cladribine est un analogue nucléosidique de la désoxyadénosine présentant une résistance à l'action de l'ADA permettant d'augmenter le temps en intracellulaire de la prodrogue. La cladribine est ensuite transformée en sa forme active triphosphatée : la 2-chlorodésoxyadénosine triphosphate (Cd-ATP) grâce à l'importante présence de désoxycytidine kinase (DCK) et une présence faible de 5'-nucléotidase (5'-NTase). Ce ratio DCK/5'-NTase rend les lymphocytes particulièrement sensibles à la mort cellulaire. Ce ratio DCK/5'-NTase étant plus faible dans les autres cellules hématologiques (notamment les cellules du système immunitaire inné), elles sont moins déplétées que les lymphocytes [75].

La molécule active Cd-ATP induit :

- Dans les cellules mitotiques : une perturbation de la synthèse de l'ADN en inhibant la ribonucléotide réductase et en faisant concurrence à la désoxyadénosine triphosphate pour être incorporée dans l'ADN
- Dans les cellules non mitotiques : des cassures simple brin de l'ADN et une déplétion de l'ATP à l'origine de la mort cellulaire

Le Cd-ATP peut également induire directement une apoptose par la voie des caspases via la libération de cytochrome C et de facteur inducteur d'apoptose dans le cytosol des cellules

non-mitotiques [75]. De plus, grâce à sa petite taille la cladribine peut franchir la BHE et cibler directement les lymphocytes dans le SNC [75].

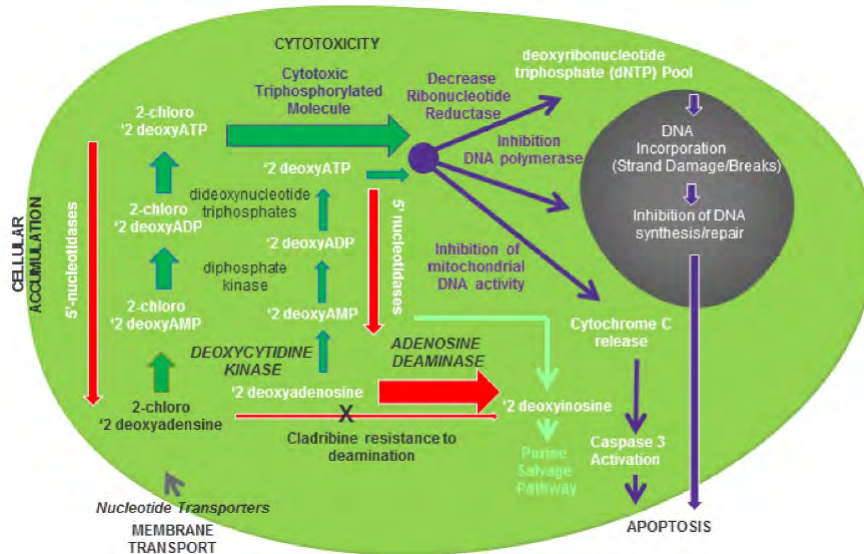


Figure 14 : Schéma du mécanisme d'action de la cladribine [75].

c. Mavenclad® et vaccination

Dans l'étude MAGNIFY-MS, la réponse vaccinale de patients traités par cladribine est analysée. Pour cela les patients sont vaccinés contre le virus de la grippe saisonnière. Les résultats montrent une réponse immunitaire efficace avec une séroprotection contre le virus de la grippe maintenue voir augmentée au cours du temps indépendamment des lymphopénies [76].

Une récente étude a observé la capacité d'induire une réponse immunitaire contre le SARS-CoV-2 chez les patients traités par cladribine. L'ensemble des patients contaminés par la COVID-19 sans être vaccinés ont développé des anticorps (IgG). Ces titres d'anticorps étaient supérieurs aux seuils de protection définis par l'INEP (titre > 15) [77]. Ces résultats observés sur un faible nombre de patients sont concordants avec d'autres études plus larges [78].

Des patients traités par cladribine ont été vaccinés en moyenne 6 mois après la dernière prise de traitement. L'ensemble des patients vaccinés par Comirnaty® ont présenté une protection vaccinale efficace, et il n'a pas été mis en évidence de lien entre la séropositivité et le moment de la prise de la dernière dose de cladribine. [77].

5. Lemtrada® (alantuzumab)

a. Indication thérapeutique

L'alantuzumab est indiqué chez l'adulte présentant des formes très actives de SEP-RR malgré un traitement complet bien conduit par au moins un traitement de fond, ou pour des

patients présentant une SEP-RR sévère d'évolution rapide avec 2 poussées invalidantes ou plus au cours de l'année précédente associées à une ou plusieurs lésion(s) active(s) à l'IRM [79]. Lemtrada® a fait l'objet d'une réévaluation notamment en raison des dissections d'artères cervico-céphaliques, puis s'est vu imposé une restriction d'indication. En France il n'est plus commercialisé en raison du remboursement non accordé et de la restriction d'indication en 2019, limitant très fortement les patients susceptibles d'être initiés sous Lemtrada®. Le produit a toujours une AMM européenne, et est toujours commercialisé dans de nombreux pays [80].

b. Mécanisme d'action

Alentuzumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la glycoprotéine CD52. Ce marqueur CD52 est exprimé par les lymphocytes, les éosinophiles, les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques. Le rôle de CD52 n'est pas élucidé mais il serait impliqué dans la modulation de l'activation des lymphocytes T. La liaison de Lemtrada® à CD52 provoque la lyse des lymphocytes par l'intermédiaire d'une fixation du complément et une cytotoxicité à médiation cellulaire anticorps dépendante. Le mécanisme d'action de Lemtrada® dans la SEP n'est pas totalement élucidé l'effet immunomodulateur serait lié à une déplétion suivie d'une repopulation lymphocytaire permettant une modification du nombre et des propriétés de certaines sous-populations lymphocytaires, une augmentation des lymphocytes T régulateurs, et une augmentation des lymphocytes T et B mémoires [81].

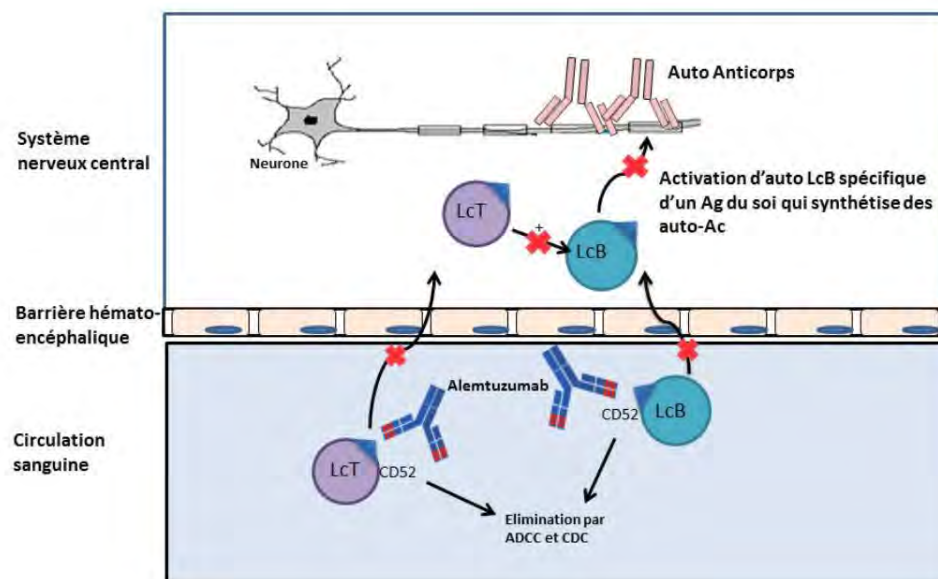


Figure 15: Mécanisme d'action Lemtrada® [150]

c. Lemtrada® et vaccination

Il est observé un maintien de l'efficacité vaccinale chez les patients traités par Lemtrada® après vaccination par :

- Vaccin quadrivalent contre *hemophilus influenzae de type b* conjugué, le méningocoque, le pneumoque
- Vaccin contre le tétanos, la toxine diphtérique, et la poliomyélitique

Il est toutefois préférable de limiter dans la mesure du possible les vaccinations dans les six mois suivants la perfusion de Lemtrada® puisqu' il est observé une plus faible proportion de répondeurs [82].

Les résultats sur une petite cohorte montrent que l'ensemble des patients vaccinés par Comirnaty® ont développé une réponse immunitaire humorale protectrice [78].

CHAPITRE 2 : INFECTION A COVID-19 et VACCINATION

I- Généralités sur l'infection à COVID-19

Les coronavirus sont une famille de virus dont certains ont la capacité d'infecter les Hommes, entraînant le plus fréquemment des symptômes bénins de type rhinite. Toutefois, les coronavirus ont été à l'origine de deux épidémies mortelles au cours des vingt dernières années. Ces dernières impliquaient des coronavirus émergents hébergés par des animaux et transmis à l'Homme (zoonose) : le MERS-CoV et le SRAS-CoV [83].

A- De l'épidémie à la pandémie

A la fin de l'année 2019, des patients ont présenté une pneumonie de cause non identifiée à Wuhan (Chine). Les cas se sont rapidement multipliés obligeant le gouvernement chinois à confiner la région de Wuhan et de nombreuses autres villes du pays [84].

Sur la base de signes cliniques, des tests sanguins et d'examen radiologiques les médecins chinois ont identifié que cette pneumonie était d'origine virale. Par la suite le séquençage a montré que la pneumonie non identifiée était causée par un nouveau coronavirus nommé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : COVID-19 [84].

Le COVID-19 aussi appelé SARS-CoV-2 provoque actuellement l'une des plus grandes épidémies mondiales, et menace les systèmes de santé mondiaux.

Dans ce contexte, en janvier 2020, à la vue de l'augmentation des cas et de la gravité des symptômes, l'OMS a déclaré l'urgence sanitaire mondiale. Mais, malgré les nombreuses mesures de distanciations sociales mises en place par les gouvernements, la propagation de l'épidémie n'a pu être ralentie et l'OMS a déclaré le 11 mars 2020 la COVID-19 comme étant une pandémie. Rapidement l'Europe est devenue l'épicentre de la pandémie obligeant les états européens à mettre en place des mesures de confinements. L'impact a également été majeur aux Etats-Unis, en Amérique du Sud et plus récent en Inde [85].

On estime à l'échelle mondiale qu'en juillet 2021 près de 190 millions de personnes ont contracté le COVID-19 et plus de 4 millions en sont décédées [86].

B- Mode de transmission

La transmission du virus SARS-CoV-2 se fait toujours d'une personne infectée vers une personne non infectée. Deux voies peuvent induire une contamination :

- La transmission aéroportée : le virus est transmis via des gouttelettes par la personne contaminée : lorsque nous parlons des gouttelettes sont émises par notre bouche et notre nez
- Le contact direct avec une surface ou avec une personne contaminée [87]

Ainsi, lorsqu'une personne infectée émet des gouttelettes, ces dernières chargées en particules virales peuvent se déposer sur les surfaces et persister plusieurs heures. Une personne saine peut alors être contaminée en touchant avec ses mains la surface contaminée puis en les portant à son nez, sa bouche ou ses yeux [87].

Des expériences ont également mis en évidence que dans les espaces clos mal ventilés une contamination via les aérosols était possible [87].

Après contact avec le virus, il faut attendre en moyenne entre cinq à sept jours pour développer des symptômes (ou pas dans le cas des formes asymptomatiques). C'est au début des symptômes que le risque de transmission est maximum. Ce risque débute en moyenne 2 à 3 jours avant le début des symptômes et diminue progressivement pour être limité après dix jours [83].

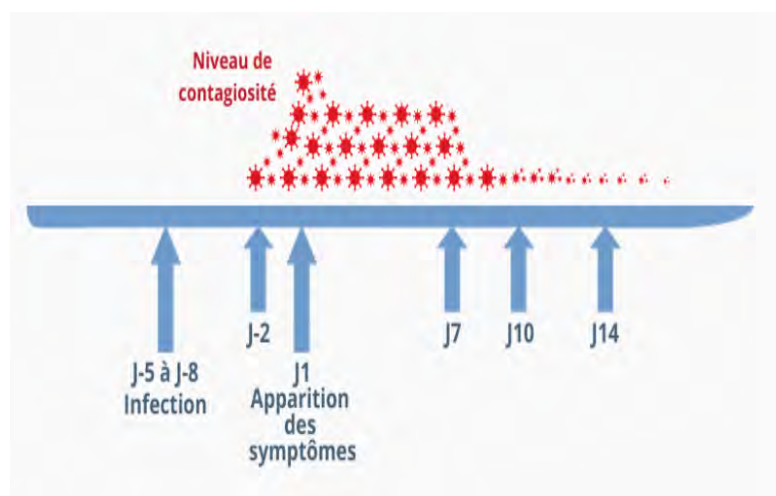


Figure 16: Schéma de la contagiosité des patients atteints de COVID-19 ([83])

C- Technique de dépistage

Le diagnostic d'une infection à SARS-CoV-2 s'appuie sur des tests moléculaires. Actuellement l'analyse par RT-PCR (Reverse Transcriptase-Polymerase Chain reaction) d'un prélèvement par écouvillonnage nasal est le test de référence en raison de sa bonne sensibilité. Le principe de la RT-PCR s'appuie sur une amplification de l'ARN viral (acide ribonucléique) puis une détection de ce dernier. Mais les capacités de réalisation de tests moléculaires et les contraintes de coût sont importantes à grande échelle. L'arrivée sur le marché de tests antigéniques plus simple d'utilisation et s'appuyant sur la détection de protéines de l'enveloppe virale offre la possibilité d'avoir plus rapidement les résultats et permet une utilisation à grande échelle. Ces tests sont cependant moins fiables que les tests moléculaires [88] [89].

D- Les traitements curatifs

A ce jour, il n'a pas encore été découvert de traitements curatifs contre la COVID-19. Malgré un très grand nombre d'essais cliniques depuis le début de la pandémie aucun n'a présenté de résultats concluants permettant d'identifier un candidat médicament ou d'envisager une extension d'AMM pour cette indication[83].

Ainsi, la prise en charge de cas de COVID-19 est uniquement symptomatique. Dans les formes graves de COVID-19, la prise en charge s'appuie sur une oxygénothérapie, la prescription d'anticoagulant et de corticoïdes (dexaméthasone ou hydroxycortisone) ayant permis une réduction de la mortalité de 30% [83].

II- Physiopathologie de la COVID-19

A- Structure du SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN enveloppé simple brin positif. Le virion fait approximativement 50 à 200 nm de diamètre [83]. Le génome du SARS-CoV-2 fait environ 30 kilobases et code pour 22 à 29 gènes dont 4 correspondent à des protéines de structures :

- Une protéine de surface : protéine Spike ou S
- Une protéine de la nucléocapside (N)
- Une protéine de membrane (M)
- Une protéine d'enveloppe (E) [84].

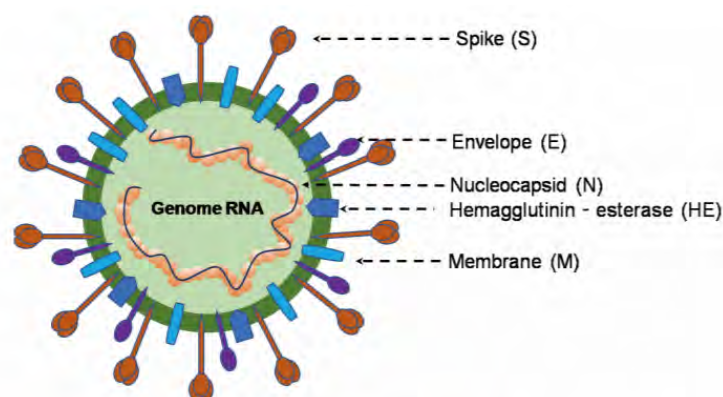


Figure 17: Schéma d'un virion de SARS-CoV-2 [84].

Le virus sauvage SARS-CoV-2 a subi de nombreuses mutations depuis le début de l'épidémie. En effet, les virus à ARN ont de manière générale plus de capacité à muter facilement que les virus à ADN (acide désoxyribonucléique) en raison de l'absence de relecture

lors de la réplication (même si le SARS-CoV-2 est plus stable grâce à la présence d'une exoribonucléase). La majorité de ces mutations concernaient un nucléotide et ne présentaient pas un caractère préoccupant, mais depuis la fin de l'année 2020 des variants avec des modifications problématiques sont apparues tel que :

- Le variant Alpha (ou B.1.1.7) dit « britannique »
- Le variant Beta (ou B.1.351) dit « sud-africain »
- Le variant Gamma (ou P.1) dit « brésilien »
- Le variant Delta (ou B.1.617.2) dit « indien » : suspecté d'être plus contagieux [83].

Tous ces variants contiennent des mutations génétiques modifiant la structure de la protéine Spike. Ces modifications peuvent augmenter l'affinité pour la protéine ACE 2, l'entrée des virus dans les cellules et par conséquent le taux d'infection [90].

B- La réplication de SARS-CoV-2

1- Pénétration de SARS CoV-2 dans la cellule hôte

La protéine spike (S) du SARS-CoV-2 entre dans la cellule par l'intermédiaire du récepteur cellulaire ACE 2 (une métalloprotéase induisant la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine I) [90]. Ce récepteur cellulaire est exprimé dans la plupart des organes mais présente une expression particulièrement importante aux niveaux des cellules de l'épithélium pulmonaire et de l'intestin grêle [91]. La liaison de la sous unité S1 de la protéine spike à ACE 2 conduit à une modification conformationnelle de cette dernière, exposant la sous-unité S2 et permettant l'endocytose et la fusion de la membrane virale avec la membrane cellulaire. [91]. Cette fusion nécessite l'activation au préalable de la protéine spike par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2. Pour le SARS-CoV-2 l'activation peut être effectuée par la protéase de surface de la cellule hôte TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) , il y a également un site de clivage furine qui permet d'avoir un clivage des deux sous unités dès la biosynthèse virale, cette spécificité de SARS-CoV-2 pourrait augmenter le potentiel infectieux du virus [90].

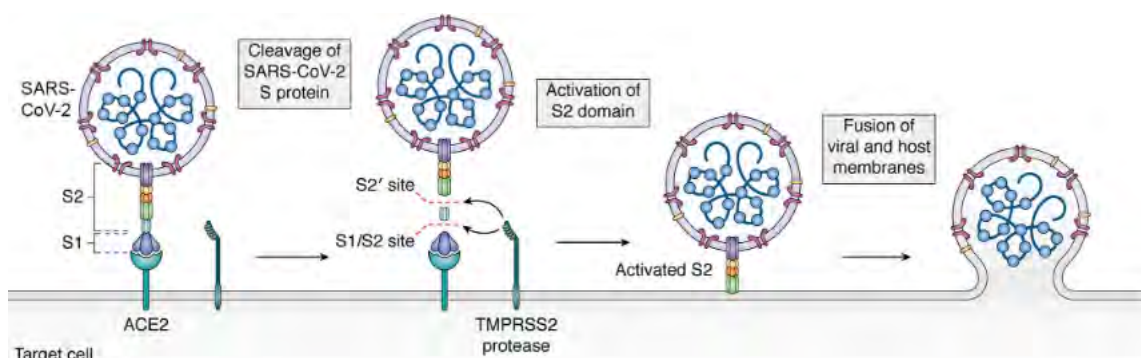


Figure 18: Mécanisme d'entrée de SARS-CoV-2 dans la cellule cible [90]

2- Cycle de réplication virale

Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit l'ARN viral en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) clivées en de nombreuses protéines nécessaires au cycle viral. Parmi ces protéines on retrouve une ARN-polymérase-ARN-dépendant et deux protéases virales qui vont s'assembler en un large complexe de transcription et de réplication [91]. Ce complexe permet la synthèse d'ARN viral et assure également la formation de brins d'ARN anti-sens : l'ARN sous-génomiques qui assure la production de protéines de structure des nouveaux virions. Les brins d'ARN synthétisés sont ensuite combinés pour former la nucléocapside puis avec les glycoprotéines d'enveloppe permettant le bourgeonnement de nouvelles particules virales [90].

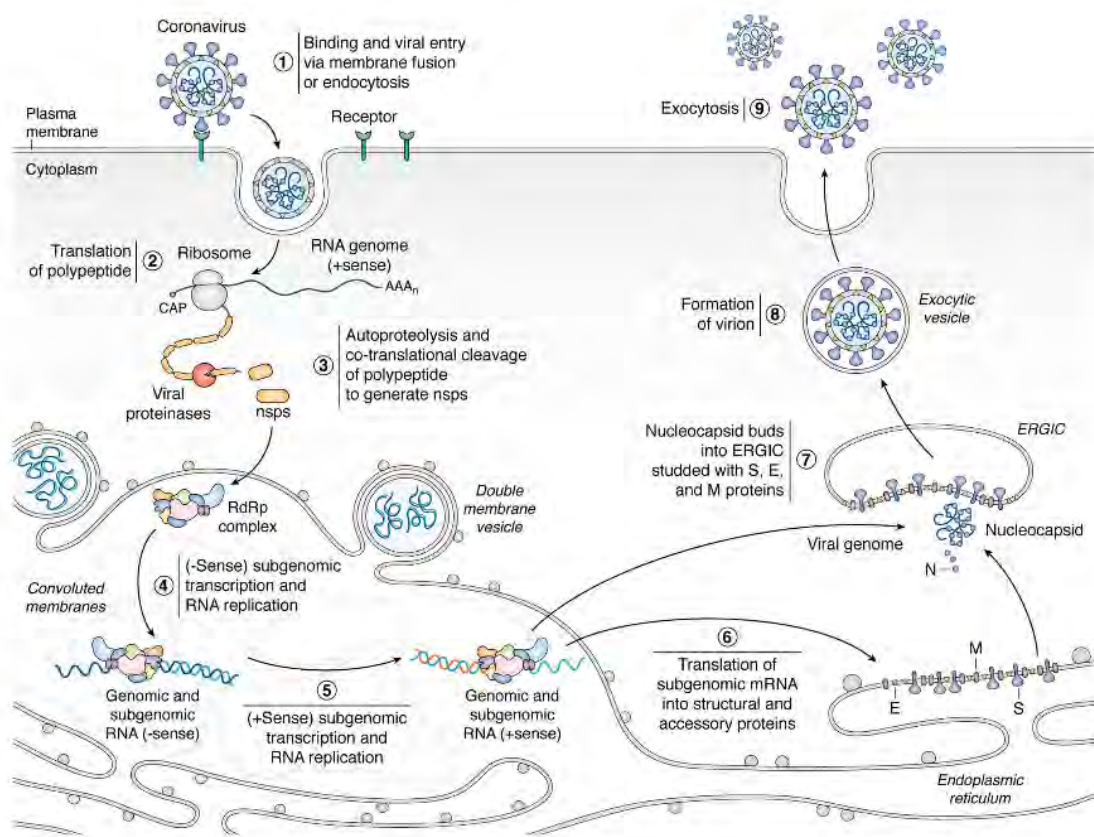


Figure 19 : Cycle de réplication du SARS-CoV-2 [90]

C- La clinique de la maladie COVID-19

1- Les facteurs de risques de formes graves

Les principaux facteurs de risque de forme grave identifiés dans les études sont :

- Un âge ≥ 65 ans
- Les personnes atteintes de trisomie 21 surtout à partir de l'âge de 40 ans

- Les personnes ayant été transplanté d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques
- Les personnes présentant une insuffisance rénale chronique terminale
- Le diabète (de type 1 et de type 2), ce risque pourrait être plus élevé chez les diabétiques plus jeunes
- L'obésité (IMC > 30 kg/m²), le risque augmente avec l'IMC
- Les cancers en particulier s'il s'agit d'un cancer récent et/ou en progression et/ou sous chimiothérapie. Les personnes atteintes de cancers hématologiques semblent plus à risque encore
- La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et l'insuffisance respiratoire
- L'insuffisance cardiaque
- L'hypertension artérielle compliquée
- Les maladies hépatiques chroniques et en particulier la cirrhose
- Les troubles psychiatriques
- La démence
- Les femmes enceintes
- Les personnes présentant un antécédent d'accident vasculaire cérébral.
- Les personnes présentant une coronaropathie
- Les personnes atteintes d'une maladie inflammatoire et/ou auto-immune pourraient également être à risque, mais les arguments sont moins robustes, sauf peut-être en ce qui concerne la présence d'une corticothérapie
- Les personnes infectées par le VIH ; en raison de plus grande fréquence de certaines comorbidités à risque. La lymphopénie T CD4+ présente ou passée pourrait également avoir un impact délétère.
- Le sexe masculin, des facteurs ethniques (personne de peau noir ou asiatique) et les facteurs sociodémographiques [92].

2- Evolution naturelle de la maladie COVID-19

La maladie COVID-19 développée à la suite de l'exposition au virus SARS-CoV-2 présente une progression en 3 phases :

- La phase d'infection précoce
- La phase pulmonaire
- La phase d'hyper-inflammation [93]

Les premiers symptômes de la maladie apparaissent en moyenne cinq jours après exposition initiale au virus [93]. Dans 80 % des cas l'infection à SARS-CoV-2 induit une maladie bénigne spontanément résolutive [94] caractérisée par la présence d'une fièvre modérée, une toux, myalgie, asthénie, le patient peut également présenter une anosmie et/ou une agueusie. Ces patients ne vont nécessiter aucun traitement spécifique [95].

Mais pour 20 % d'entre eux la pathologie évolue vers une forme plus sévère initialement définie par une phase pulmonaire. L'entrée dans la phase pulmonaire survient en moyenne

cinq jours après le début des symptômes [96] et s'accompagne d'une majoration de l'essoufflement et de la dyspnée en lien avec une pneumonie mise en évidence à l'examen radiologique (scanner) montrant des opacités pulmonaires [97].

Pour une minorité de patients (6%) la maladie évolue vers une phase hyper-inflammatoire [94] caractérisée par une pneumonie persistante, un syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA), une septicémie, et dans les formes les plus graves une défaillance multi-organes [97]. Ces patients nécessitent une prise en charge adaptée en service de réanimation avec pour certain la nécessité de recourir à la ventilation mécanique pendant 7 à 14 jours en moyenne [98].

Le temps moyen de récupération de la maladie COVID-19 varie entre 2 et 8 semaines en fonction de la gravité des symptômes. Toutefois, un certain nombre de patient décrit des symptômes persistants à long terme tels que la fatigue, une faiblesse musculaire, ou encore une altération de la fonction respiratoire plusieurs mois après l'infection. Ces formes longues de COVID-19 font actuellement l'objet d'études, les mécanismes en résultant ne sont pour le moment pas élucidé [99].

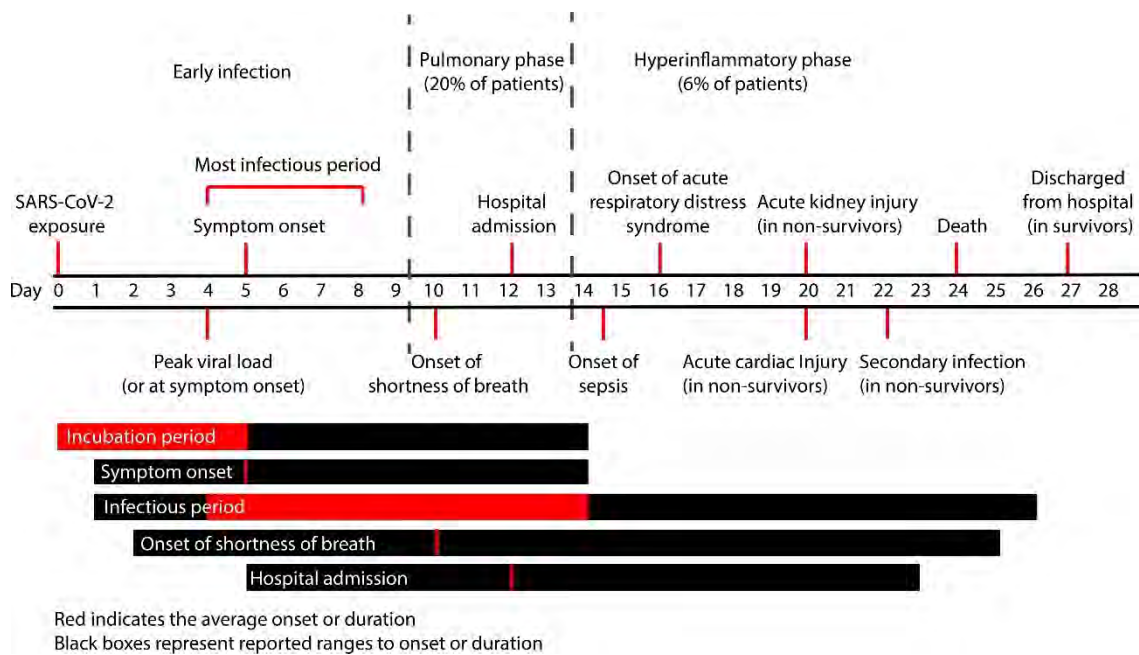


Figure 20 : Histoire naturelle de l'évolution d'une infection à SARS-CoV-2 [147]

3- Mécanisme immunitaire mis en jeu au cours d'une infection à SARS-CoV-2

Les cellules épithéliales respiratoires infectées par le SARS-CoV-2 génèrent des signaux de dangers reconnus par les récepteurs Pattern Recognition Receptors : PRRs exprimés par les cellules de l'immunité innée lient les protéines de surfaces virales ou l'ARN viral. Ces récepteurs vont initier la réponse immunitaire adaptative en activant des facteurs de transcription. Ces derniers vont induire la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, l'IL-6 ou encore le TNF α . Ces cytokines vont permettre grâce à l'augmentation de la

perméabilité capillaire un afflux de cellules immunitaires sur le site de l'infection. Ainsi, les CPA vont présenter aux lymphocytes T CD8 et T CD4 les antigènes viraux via leurs CMH de type 1 ou CMH de type 2 pour permettre leur activation et leur différenciation en lymphocytes mémoires. [91].

L'interféron de type 1 (IFN- α et IFN- β) a également un rôle central dans la réponse antivirale en permettant d'inhiber la réplication virale, de stimuler la réponse antivirale via les lymphocytes T CD8 et lymphocytes NK (Natural Killers) et de protéger les cellules non infectées. Cette production d'IFN de type 1 peut être insuffisante chez certains patients pour contrôler l'infection. Dans ce cas, on observe une amplification de la réponse inflammatoire à l'origine d'une aggravation des symptômes cliniques pouvant aller jusqu'au SDRA et la défaillance multi-viscérale. Au contraire pour d'autres patients, la sécrétion d'IFN de type 1 sera trop importante et entrainera une augmentation de l'expression d'ACE 2 au niveau de l'épithélium et une hypersécrétion de cytokines [91].

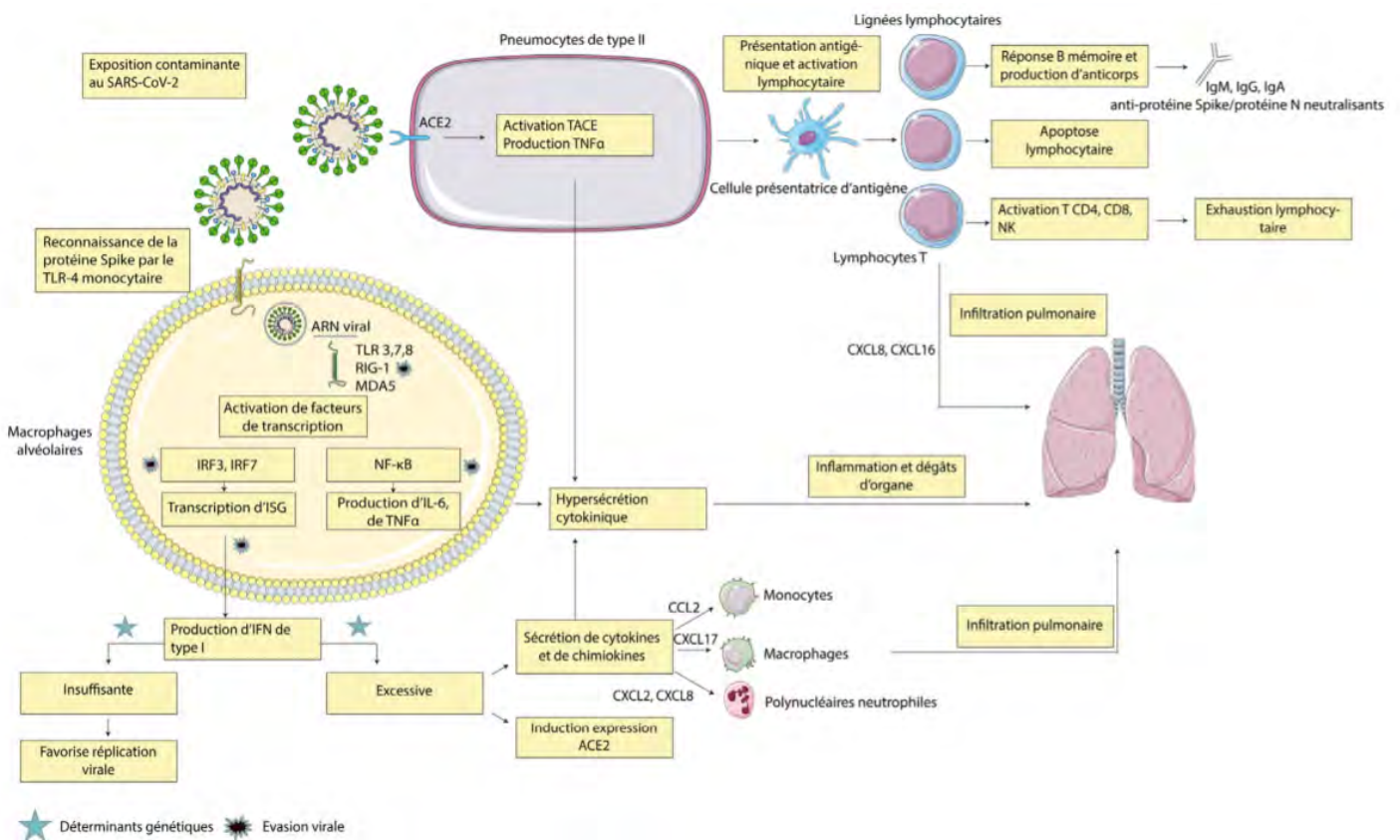


Figure 21: Schéma du mécanisme immunitaire mis en jeu dans l'infection à SARS-CoV 2 réplication [91].

III- Les vaccins anti-SARS-CoV-2

Pour faire face à cette pandémie d'une ampleur exceptionnelle, des moyens financiers et humains inédits ont été mis au service de la recherche afin de développer en un temps record des vaccins efficaces. Malgré une très bonne efficacité, nous ne savons pas combien de temps l'immunité protectrice contre le COVID-19 dure mais de nombreuses données issues des essais cliniques suggèrent une immunité protectrice importante pendant plusieurs mois. Il pourrait être nécessaire d'effectuer des vaccins de rappel dans le futur [100].

A- Les vaccins à ARNm

1- Le vaccin Pfizer/Bio N Tech : COMIRNATY®

1- Mécanisme d'action

Comirnaty® est un vaccin à ARN messager (ARNm), sans adjuvant. L'ARNm code pour la protéine Spike (S) de SARS-CoV-2 composé de nucléotides légèrement modifiés et encapsulés dans des nanoparticules lipidiques afin de le protéger de la dégradation et permettre une libération de ce dernier dans les cellules musculaires après injection. Une fois dans la cellule hôte, l'ARNm est traduit en protéine spike de SARS-CoV-2 par les ribosomes. L'expression transitoire de cet antigène induit l'activation de lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs d'anticorps neutralisant et une réponse immunitaire cellulaire avec la production de lymphocytes T dirigés contre la protéine Spike. La réponse cellulaire et humorale confèrent une protection contre le COVID-19 [101].

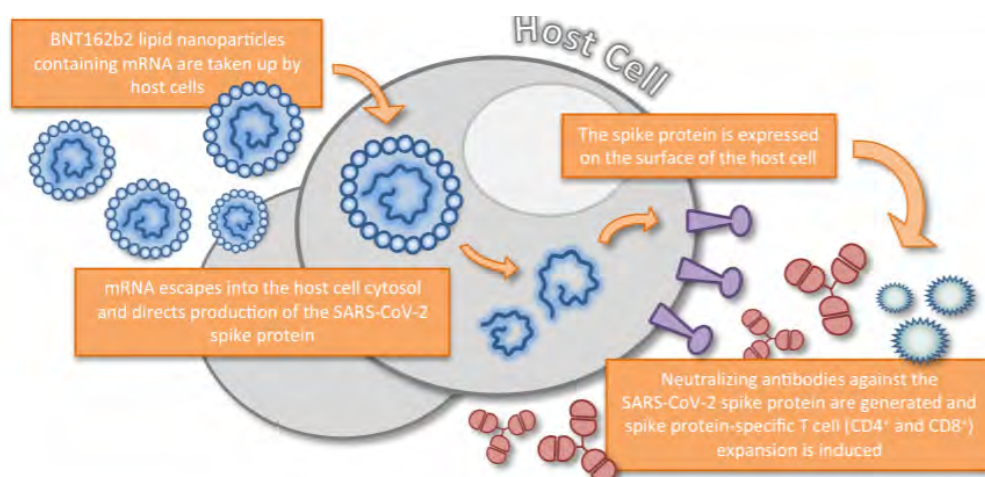


Figure 22 : Schéma du mécanisme d'action du vaccin Comirnaty® [101].

2- Efficacité vaccinale

Lors des études de phase 3, plus de 43 500 personnes ont été inclus dans l'étude randomisée en double aveugle vers placebo : 21 720 personnes ont reçu le candidat vaccin et 21 728 ont reçu le placebo. Les participants de l'étude ont reçu soit 2 injections de 30 µg d'ARNm, soit 2 injections de placebo séparées de 21 jours [102].

Le critère principal de l'étude était l'incidence des cas de COVID-19 symptomatiques confirmés par un test RT-PCR au moins 7 jours après la seconde injection. Les critères secondaires étaient :

- L'incidence de l'infection au moins 14 jours après la seconde injection
- L'incidence de formes graves de COVID-19 au moins 7 jours et au moins 14 jours après la deuxième injection,
- L'incidence de l'infection en prenant des critères cliniques élargis pour décider de la réalisation d'un test RT-PCR [102]

Il a été mis en évidence 8 cas de COVID-19 dans le groupe vacciné et 162 cas dans le groupe placebo. Ainsi, le vaccin est efficace à 95% en prévention du COVID-19. Une efficacité similaire a été observée dans les différents sous-groupes définis par l'âge, le sexe, l'ethnie, l'IMC et la présence de comorbidités. Des données à 6 mois de suivi des patients inclus dans l'étude de phase 3 confirment le caractère protecteur du vaccin Comirnaty® contre les formes graves de COVID-19 avec 100% de protection selon la définition du CDC (Centers for Disease Control and Prevention) et 95,3% selon la définition de la FDA (Annexe 1) [103].

Avec l'avancé de la vaccination des études de données de vraie vie ont pu être réalisées en Israël, au Royaume-Uni et en France confirment le caractère protecteur du vaccin Comirnaty® [104] [105] [106]. En effet, les données collectées sur l'ensemble de la population vaccinée par Comirnaty® au Royaume-Uni mettent en évidence au moins 7 jours après la seconde injection un taux de protection contre les formes symptomatiques estimé entre 85% et 90%, un taux de protection contre les hospitalisations estimé entre 90 et 95% [105]. La base de données française EPI-PHARE a étudié quant à elle, l'efficacité vaccinale chez plus de 1,4 millions de personnes âgées de plus de 75 ans confirmant la protection contre les formes graves dans ce sous-groupe de la population avec un taux de protection de 87% [106].

L'année 2021 est marquée par l'émergence de nombreux variants du SARS-CoV- 2 hautement transmissibles. Certains d'entre eux présentent des mutations de la protéine Spike ciblée par le vaccin Comirnaty®. Toutefois, les études ont montré que l'efficacité vaccinale de Comirnaty® était conservée pour les variants alpha (dit « anglais ») et pour le variant delta (dit « indien ») avec des taux de protection en vie réelle respectivement de 90% [107] pour le variant alpha et de 88% pour le variant delta [108]. Cette protection semble être légèrement diminuée pour les variants bêta (dit « sud-africain ») et gamma (dit « brésilien ») porteur d'une mutation induisant une immuno-résistance relative avec un taux de protection en vie réelle de 75% [107].

2- Le vaccin MODERNA : SPIKEVAX®

1- Mécanisme d'action

Le vaccin Moderna est un vaccin à ARN messenger sans adjuvant. L'ARNm code pour la protéine Spike de SARS-CoV-2. L'ARNm est constitué de nucléotides légèrement différents des nucléotides naturels pour ne pas induire de réaction inflammatoire trop importante. L'ARNm est encapsulé dans des nanoparticules lipidiques pour faciliter la pénétration de l'ARNm dans les cellules musculaires. En intracellulaire, l'ARNm est traduit par les ribosomes en protéine Spike exprimée à la surface des cellules. Comme pour le vaccin Pfizer/BioNTech l'ARNm n'a pas la possibilité d'interagir avec le patrimoine génétique contenu dans le noyau de la cellule, et comme tous les ARNm il est rapidement hydrolysé après traduction dans l'organisme [109].

D'un point de vue du logistique, ce vaccin présente l'avantage de pouvoir être conservé à -20°C pour un stockage à long terme puis entre 2 et 8°C pendant les campagnes de vaccination (environ 1 mois) [110], à la différence de Comirnaty® qui nécessite un stockage dans un surgélateur entre -90°C et -60°C pour un stockage à long terme [111].

2- Efficacité vaccinale

Dans le cadre des études de phases 2 et 3, un large essai randomisé en double aveugle versus placebo a été réalisé auprès de plus de 30 000 personnes âgées de plus de 18 ans et n'ayant jamais eu la COVID-19. Les personnes ont reçu soit deux doses de $100\ \mu\text{g}$ d'ARN messenger séparée de 28 jours, soit 2 doses de soluté physiologique. Dans cette étude les profils patients sont extrêmement divers afin que les résultats soient le plus représentatif des données de vraie vie [109].

Le critère principal d'efficacité dans cette étude était l'incidence de cas de COVID-19 symptomatique confirmés par un test RT-PCR au moins 14 jours après l'administration de la seconde dose du vaccin. Les critères secondaires étudient entre autres l'incidence de forme grave de COVID-19 au moins 14 jours après la seconde injection, et l'incidence de décès dus à la COVID-19 [109].

Le taux de protection contre les formes symptomatiques après 2 doses de vaccin est de $94,1\%$, en effet, il a été observé 11 cas de COVID symptomatique dans le groupe ayant reçu 2 doses de vaccin contre 185 dans le groupe placebo. Le taux de protection après l'administration d'une dose est de $80,2\%$, ce dernier est plus important qu'avec le vaccin Pfizer/BioNTech mais le délai entre les deux injections est de 4 semaines pour le vaccin de Moderna et de 3 semaines pour le vaccin Pfizer ce qui permettra d'expliquer cette différence de réponse. Dans cette étude, il n'a pas été mis en évidence de forme grave de COVID-19 dans le groupe vacciné confirmant l'effet contre les formes graves [112]. Des études complémentaires menées sur des populations âgées de plus de 71 ans confirment l'efficacité du vaccin dans ce sous-groupe de la population puisque l'on observe une production d'anticorps neutralisant similaires à celle observée dans le groupe des personnes de 18 à 55 ans et une forte réponse cellulaire avec une réponse de type Th1 [113].

L'émergence de nouveaux variants a posé la question du maintien de l'efficacité vaccinale, toutefois les données de vraie vie disponibles à ce jour sont rassurantes et montrent un maintien de l'efficacité vaccinale. On observe pour le variant anglais, un taux de protection contre toutes les formes de COVID-19 de 92% après 2 injections. Pour les variants delta et béta/gamma la protection contre toutes les formes de COVID est respectivement de 72 % et 77% après une injection. On observe une diminution de l'efficacité vaccinale qui est de 80% après une injection contre le variant historique. Cette efficacité vaccinale reste malgré tout supérieure aux limites fixées par les autorités de santé [114].

1- Vaccin Oxford/AstraZeneca : VAXZEVRIA®

1- Mécanisme d'action

Le vaccin développé conjointement par l'université d'Oxford et le laboratoire AstraZeneca contre la COVID-19 est un vaccin à adénovirus de chimpanzé. L'utilisation d'un vaccin à adénovirus présente l'avantage d'avoir du recul sur la technologie connue depuis le début des années 80. Dans le cas du vaccin Vaxzevria® l'adénovirus de chimpanzé a été préféré à l'adénovirus humain pour limiter l'impact des anticorps anti-adénovirus humain acquis lors d'exposition naturelle à ce virus. Cet adénovirus est inactivé grâce à une modification génétique (délétion du gène E1), ce gène est remplacé par le gène codant pour la protéine de surface Spike du SARS-CoV-2 [115]. Après injection du vaccin, la glycoprotéine Spike est exprimée localement par les cellules, stimulant ainsi la réponse immunitaire humorale avec une production d'anticorps neutralisants et la réponse immunitaire cellulaire via les lymphocytes T. La réponse immunitaire assure ainsi la protection de la personne vaccinée contre la COVID-19 [116].

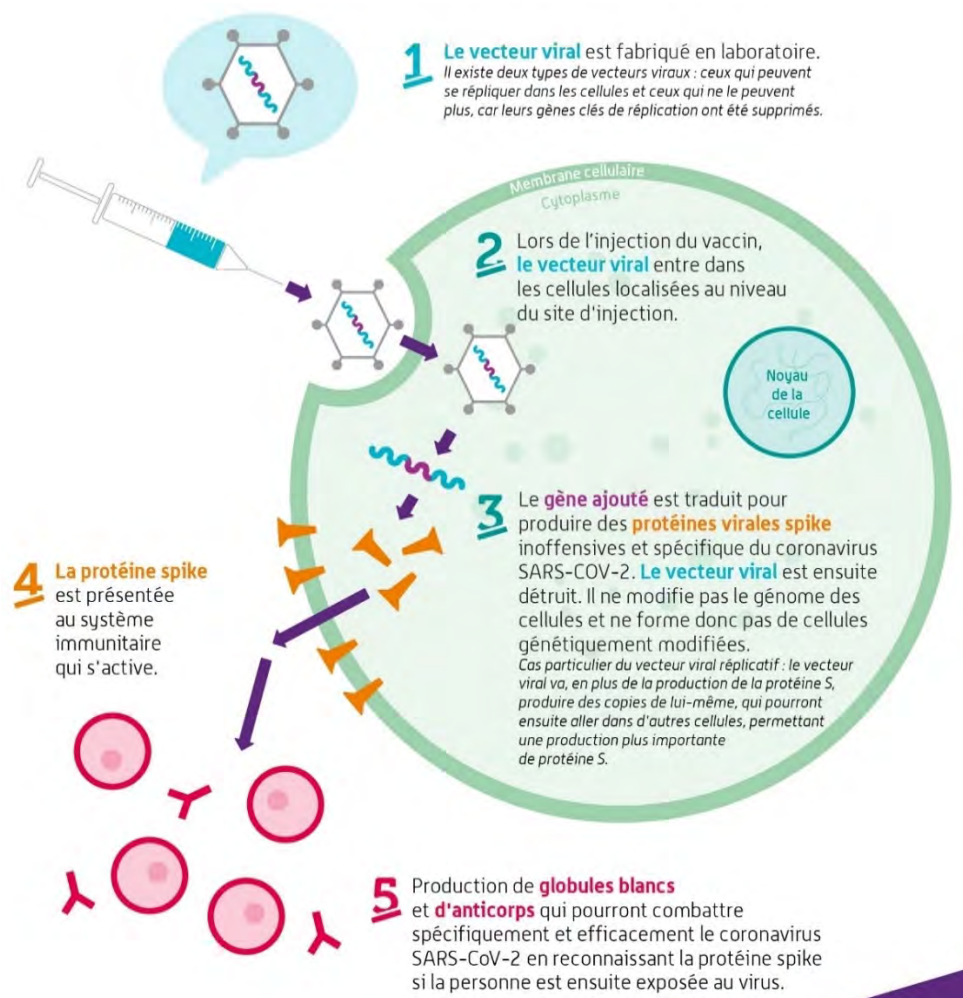


Figure 23: Schéma du principe de la vaccination par adénovirus [117]

2- Efficacité vaccinale

Les résultats des études de phase 3 menées au Royaume-Uni et au Brésil ont permis d'inclure respectivement 7 548 personnes et 4 088 âgées.

Dans l'essai COV002 mené au Royaume-Uni les personnes incluses étaient majoritairement des soignants et des travailleurs sociaux de moins de 55 ans, alors que l'étude COV003 menée au Brésil inclus des patients de plus de 70 ans. Les études ont été menées en simple aveugle versus vaccin anti-méningococcique. Les personnes ont reçu deux doses entre 4 et plus de 12 semaines après la première administration. Le critère principal retenu pour évaluer l'efficacité était la survenue d'un épisode de COVID-19 symptomatique dans les 14 jours après la seconde injection (épisode confirmé par une PCR positive). Le caractère symptomatique de l'épisode de COVID-19 est défini par la présence d'une fièvre supérieure à 37,5°C, une toux, un essoufflement, une agueusie ou une anosmie. Les personnes ont également eu une RT-PCR hebdomadaire afin d'identifier les potentiels formes asymptomatiques de COVID-19. Les résultats ont mis en évidence une efficacité de 66,7% contre les formes symptomatiques de COVID-19, une efficacité de 100% contre les formes sévères de COVID-19 nécessitant une hospitalisation [118].

Les données intermédiaires de l'essai de phase 3 réalisé aux Etats-Unis, au Pérou et au Chili versus placebo sur 32 440 volontaires âgés de 18 ans apporte un éclairage supplémentaire sur l'efficacité vaccinale de VAXZEVRIA. Dans cette étude les volontaires ont reçu 2 doses à 4 semaines d'intervalle. L'analyse des résultats montre une efficacité de 79% contre toutes les formes symptomatiques de COVID-19. On observe un maintien de l'efficacité à 80 % chez les personnes de plus de 65 ans (20 % des participants), et elle est de 100 % contre les formes graves de l'infection. Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de la fréquence des accidents thromboemboliques ou de thromboses des sinus veineux.

L'efficacité mesurée dans cette étude est supérieure à celle obtenue dans l'essai précédent cela peut être mis en relation avec la faible circulation du variant B.1.351 dans les pays au moment de la réalisation de l'étude à la différence du Brésil, de l'Afrique du Sud et du Royaume-Uni dans lesquels l'autre étude de phase 3 avait été menée.

Avec l'avancé de la vaccination notamment au Royaume-Uni, des données de vie réelle ont pu être récoltées et analysées. Elles permettent de confirmer le caractère protecteur du vaccin Vaxzevria® contre les formes graves de COVID-19 [119]. Ces données de vie réelle ont pu être confortées avec les données préliminaires de l'étude de phase 3 américaine. Cette étude menée sur plus de 32 000 personnes en double aveugle versus placebo montre une efficacité vaccinale de 79% dans la prévention de la COVID-19 symptomatique et de 100% dans la prévention des formes graves et des hospitalisations [120] [121].

Le vaccin Vaxzevria® montre un maintien de l'efficacité vaccinale contre le variant alpha avec un taux de protection contre toutes les formes de COVID-19 de 66% [122] et contre les formes sévères et les hospitalisations de 86% [123]. Toutefois, l'efficacité contre le variant delta semble diminuée avec un taux de protection de 63% contre toutes les formes de COVID-19 et contre les formes graves de 82% [124].

Le vaccin Vaxzevria® a fait l'objet de déclaration de pharmacovigilance pour des cas de thromboses. La vaccination a été un temps suspendu en France avant de reprendre uniquement pour les personnes âgées de plus de 55 ans présentant un risque moins important de développer un syndrome atypique thrombotique thrombocytopénique [125]. L'hypothèse la plus vraisemblable expliquant cet effet indésirable est à une réaction auto-immune, médiée par des anticorps dirigés contre une protéine des plaquettes : le facteur plaquettaire 4 (FP4). L'origine de la réaction auto-immune serait liée au vecteur adénovirus ce qui explique que l'on retrouve le même type effet indésirable avec le vaccin du laboratoire Janssen [126].

2- Le vaccin JANSSEN

1- Mécanisme d'action

Le vaccin Janssen contre le COVID-19 est un vaccin monovalent à adénovirus humain recombinant et non réplicatif. Ce virus code pour la glycoprotéine spike présent à la surface des virions de SARS-CoV-2. Après injection, la glycoprotéine spike du SARS CoV-2 est exprimée transitoirement, stimulant à la fois la production d'anticorps neutralisants spécifiques de la protéine spike et la réponse immunitaire cellulaire dirigée contre l'antigène spike, contribuant à la protection contre la COVID-19 [127].

A la différence des autres vaccins contre la COVID-19, ce vaccin nécessite l'administration d'une seule dose même si des études complémentaires sont en cours pour évaluer l'efficacité vaccinale après 2 administrations [127].

2- Efficacité vaccinale

Dans le cadre d'une large étude clinique randomisée en double aveugle menée sur près de 40 000 personnes notamment aux Etats-Unis, en Afrique du Sud, au Brésil l'efficacité du vaccin Janssen a été étudiée. Le design de l'étude a permis l'inclusion de profils variés de personnes afin de se rapprocher au mieux des conditions de vie réelle (âge médian des patients de 53 ans, personnes avec des comorbidités). A la différence des études menées pour les autres vaccins contre la COVID-19, le critère principal d'efficacité était l'incidence de cas modérés à sévères de COVID-19 confirmés deux fois par un test PCR effectué à partir du 14^{ème} jour ou du 28^{ème} jour après la vaccination. Les résultats de l'étude mettent en évidence une efficacité vaccinale avec un taux de protection 14 jours après la vaccination de 67,4% et de 66,2% 28 jours après (la différence d'efficacité entre les jours 14 et 28 après la vaccination sont principalement lié à l'apparition des cas de COVID-19 au cours de cette période). L'efficacité vaccinale est plus importante contre les formes « sévères à critiques » avec un taux de protection de 76,7% à J14 et 85,4% à J28. Les études en sous-groupes montrent un maintien de l'efficacité dans les populations âgées mais il semblerait que l'efficacité soit diminuée chez les personnes âgées présentant des comorbidités. Une étude sur les taux de formes asymptomatiques est en cours, et les résultats préliminaires de l'étude suggèrent une protection contre les formes asymptomatiques de 74,2%, mais ils devront être confirmés par la suite [128].

L'essai clinique ENSEMBLE 1 ayant été réalisé en Afrique du sud, l'analyse en sous-groupes des résultats montrent un maintien de l'efficacité vaccinale contre le variant bêta/gamma [128]. Des études sont en cours sur les variants alpha et delta.

Dans cette partie seule les vaccins disposant d'une AMM européenne au moment de la rédaction de cette thèse ont été développé. D'autres candidats vaccins sont en développement et devraient continuer d'arriver sur le marché et d'enrichir l'arsenal vaccinal, parmi lesquels le vaccin à protéine recombinante du laboratoire français Sanofi.

IV- La vaccination en France

A- La stratégie vaccinale en France

La vaccination a été dans un premier temps accessible aux personnes à risque de forme grave et aux personnels soignants. Elle a ainsi débuté pour les personnes les plus âgées, l'âge étant le principal facteur de risque de développer une forme grave de COVID-19. De plus, à âge équivalent les personnes souffrant de comorbidités associées à un risque plus important de développer une forme grave de COVID-19 étaient prioritaire. A ce jour, la vaccination est accessible pour toutes personnes âgées de 12 ans et plus [129].

Le schéma vaccinal avec les vaccins Comirnaty® et Spikevax® prévoit l'administration de 2 doses en respectant un intervalle de 3 à 4 semaines entre les doses afin de permettre d'atteindre une immunité optimale plus rapidement. L'utilisation du vaccin Comirnaty® dans la population pédiatrique prévoit le même schéma vaccinal que chez l'adulte [130].

Le schéma vaccinal avec le vaccin Vaxzevria® prévoit l'administration de 2 doses en respectant un intervalle de 12 semaines entre les doses. La HAS recommande depuis le 8 juillet 2021, la réalisation de schéma hétérologue dans le cadre de l'augmentation de la prévalence des infections par le variant Delta. Dans ce cas les patients doivent recevoir leur seconde dose d'un vaccin à ARNm dans 4 semaines suivant la première dose afin d'atteindre rapidement l'immunité optimale [130].

Pour les personnes primovaccinées avec le vaccin Janssen, il est recommandé d'effectuer une dose de rappel avec un vaccin à ARNm (Comirnaty® ou Spikevax®) à partir de 4 semaines après la première injection. Les données disponibles ne permettent pas de confirmer l'efficacité à long terme du vaccin Janssen contre le variant Delta [131].

Le schéma vaccinal pour les personnes immunocompétentes ayant été infectées par le SARS-CoV-2 prouvée par un test PCR ou antigénique positif prévoit une dose dans un délai de 3 mois après l'infection car elles ont déjà élaboré à l'occasion de l'infection une mémoire immunitaire. La dose unique de vaccin jouera un rôle de rappel [132].

Le schéma vaccinal des personnes présentant une immunodépression avérée (en particulier recevant un traitement immunosuppresseur) doivent après un délai de 3 mois après le début de l'infection par le SARS-CoV-2, être vaccinées par le schéma à 2 doses [132].

Les personnes présentant une infection par le SARS-CoV-2 avec PCR positive après la 1ère dose de vaccin et n'ayant pas encore reçu la seconde ne doivent pas recevoir cette deuxième dose dans les délais habituels, mais dans un délai de 6 mois et pas avant 3 mois après l'infection [132].

Afin de renforcer la protection vaccinale de la population, la HAS préconise une dose de rappel avec un vaccin à ARNm chez les personnes de 65 ans et plus et celles à risque de formes graves de Covid-19, à compter du début de la campagne de vaccination antigrippale prévue fin octobre. Cette dose de rappel doit être administrée après un délai d'au moins 6 mois suivant la primovaccination complète [131].

B- Impact des variants sur la stratégie vaccinale

Des données de vraie vie recueillies au Royaume-Uni concernant le variant delta du SARS-CoV-2 confirment le maintien de l'efficacité vaccinale sur les formes graves après vaccination par le vaccin Comirnaty® ou le vaccin Vaxzevria®. Mais l'efficacité sur les formes peu symptomatiques et sur la transmission est meilleure avec les vaccins à ARNm. À la vue de ces résultats et dans un contexte de reprise épidémique, la HAS recommande de privilégier l'utilisation des vaccins à ARNm (Pfizer/BioNTech ou Moderna) présentant de meilleurs niveaux d'efficacité contre la transmission et les formes symptomatiques. Pour les patients de plus de 55 ans ayant déjà reçu une dose de Vaxzevria® il est recommandé d'adopter un schéma hétérologue Vaxzevria®/vaccin à ARNm qui a prouvé une très bonne réponse vaccinale [133].

La place du vaccin Janssen dans stratégie vaccinale française reste marginale. En effet, les données actuellement disponibles pour ce vaccin sont encourageantes mais restent insuffisantes à ce stade pour conclure sur la conservation de l'efficacité du vaccin sur le variant delta [133].

CHAPITRE 3 : LA VACCINATION CONTRE LE SARS-CoV-2 DES PATIENTS ATTEINTS DE SEP

I- Sclérose en plaques et COVID-19

L'infection à SARS-CoV-2 induit une cascade immunitaire complexe ; la SEP étant une maladie auto-immune traitée par immunomodulateur ou immunosuppresseur, il est important d'avoir des données spécifiques concernant la COVID-19 dans ce groupe de patients.

A- La SEP facteur de risque de COVID-19 ?

Les données actuelles de la science montrent que le seul fait d'avoir une SEP ne constitue pas une susceptibilité à la COVID-19 ou un risque majoré de développer une forme grave par rapport à la population générale. Des groupes de patients atteints de SEP ont été identifiés comme présentant des susceptibilités de formes graves de COVID-19 :

- Les personnes atteintes de SEP progressive
- Les personnes atteintes de SEP de plus de 60 ans
- Les hommes atteints de SEP
- Les personnes noires ou sud-asiatiques atteintes de SEP
- Les personnes atteintes de SEP avec un handicap important (score EDSS > 6)
- Les personnes atteintes de SEP présentant des facteurs de risques de COVID-19 (obésité, pathologie cardiaque, diabète, pathologie pulmonaire)
- Les patients traités par anti-CD20 (rituximab ou ocrelizumab) [134]

Ainsi, afin de disposer de données permettant d'identifier les facteurs pharmacologiques et épidémiologiques susceptibles de favoriser la survenue d'une forme sévère de maladie à COVID-19 chez les patients atteints de SEP, il a été mis en place un registre national en France : le registre COVISEP. Ce registre de données permet aux neurologues de saisir en ligne les caractéristiques cliniques et démographiques de patients COVID positif [135].

A ce jour, 1284 patients atteints de SEP et infectés par le SARS-CoV-2 ont été inclus dans ce registre. Ce qui a permis de mettre en évidence que :

- La toux, l'anosmie et l'agueusie sont des signes de COVID moins sévère et que la fièvre et la dyspnée sont des signes de gravité [136]
- Le nombre de décès observés est de 1,3 %, ce dernier est comparable à ce que l'on observe en population générale [136]
- Les facteurs de risque associés à une hospitalisation sont l'âge, le degré de handicap (EDSS), le sexe masculin, les maladies cardiaques [137]

Cette étude a également permis de mettre en évidence que les patients atteints de SEP non traités avaient les formes les plus sévères de COVID-19 [137]. L'étude montre aussi une évolution comparable de la maladie COVID-19 en fonction des traitements à l'exception des

patients traités par anti-CD20 (rituximab et ocrelizumab) qui présentent un risque multiplié par deux d'avoir une forme grave par rapport à la population générale [136]. Les résultats mettent en évidence que le fait de recevoir un anti-CD20 majore le risque d'hospitalisation, d'admission en soins intensifs et d'intubation, mais n'augmente pas le risque de décès [137]. Les traitements par anti-CD20 restent toujours considérés comme une option thérapeutique de choix pour les patients atteints de SEP [138].

B- Traitements de fond en période de pandémie de COVID-19

Les traitements de fond de la SEP présentent pour beaucoup d'entre eux un caractère immunomodulateur ou immunosuppresseur, il a été montré qu'à l'exception faite des anti-CD20 (rituximab et ocrelizumab) les traitements de fond de la SEP n'augmentent pas le risque de formes graves. Ainsi, il est recommandé de ne pas arrêter le traitement fond de la SEP. Toutefois, en cas de COVID-19 symptomatique il convient de contacter le neurologue afin de voir en fonction des traitements et de la gravité des symptômes de COVID-19 la décision la plus adaptée à chaque situation [138].

Pour les bolus de corticoïdes nécessaires en cas de poussées, ils sont mis en place en fonction de la gravité de la poussée et du risque de COVID-19. Dans la mesure du possible il est recommandé une prise par voie orale à domicile pour limiter le risque de contamination à l'hôpital [138]. En effet, des données suggèrent que la prise de corticoïdes à fortes doses dans les mois précédents l'infection à la COVID-19 augmente le risque d'une infection plus grave nécessitant une hospitalisation. Il est conseillé pour les patients ayant reçu un traitement par corticostéroïdes de s'isoler pendant au moins un mois pour limiter le risque d'exposition et d'infection à la COVID-19 [134].

C- Recommandation vaccinale pour les patients atteints de SEP

Par rapport à la population générale, il n'a pas été mis en évidence un risque plus élevé de complications chez les personnes atteintes de SEP dues aux vaccins à ARN messager, à vecteur viral non répliquatif, à virus inactivé ou à protéines recombinantes. A ce jour, il n'a pas été mis en évidence de majoration du risque de thromboses chez les patients atteints de SEP, après vaccination par Vaxzevria® ou par le vaccin Janssen. Les vaccins anti-SARS-CoV-2 ne sont pas susceptibles de déclencher une poussée de la SEP ou d'aggraver les symptômes chroniques de la SEP [100].

Il est recommandé de continuer le traitement de fond malgré la vaccination. Il n'y a pas de préférence dans le choix vaccinal pour les patients atteints de SEP, et la vaccination peut avoir lieu en parallèle de la prise du traitement de fond.

En cas d'instauration d'un traitement de fond, ce dernier peut être instauré sans attendre la vaccination pour les traitements suivants : acétate de glatiramère, les interférons bêta, le diméthylfumarate, le tériflunomide et le natalizumab qui ont peu d'impact sur

l'efficacité vaccinale. Toutefois dans les cas de switch ou d'instauration de certains traitements réduisant la capacité du système immunitaire à produire une réponse efficace, le nouveau traitement peut être retardé le temps de la vaccination pour avoir une réponse vaccinale optimale (uniquement si le risque d'évolution de la SEP le permet). Ainsi, pour l'initiation d'un traitement par fingolimod, ozanimod, cladribine ou anti-CD20 (ocrelizumab et rituximab), il est préférable dans la mesure du possible que le patient soit vacciné de telle sorte que la seconde dose soit deux à quatre semaines avant l'instauration du traitement. Pour les patients déjà traités par cladribine, les données actuelles ne suggèrent pas que le moment de la vaccination par rapport aux prises du traitement qui influence la réponse immunitaire. Dans le cas d'une initiation de traitement par alemtuzumab, il est recommandé d'avoir la seconde au moins quatre semaines avant l'initiation du traitement, si le patient est déjà traité par l'un de ces médicaments, il est recommandé d'attendre 24 semaines après la dernière dose et reprendre le traitement au moins quatre semaines après la seconde dose lorsque ceci est possible. Dans le cas où le patient est déjà traité par anti-CD20 il convient de choisir le moment opportun : idéalement au moins 12 semaines après la dernière perfusion et 4 semaines avant la nouvelle perfusion (pour la seconde dose). Ce timing permet d'aider à garantir l'efficacité vaccinale [100]. La vaccination des patients sous anti-CD20 est d'autant plus importante qu'ils présentent un risque majoré de forme grave de COVID-19. De plus, même si l'efficacité vaccinale est diminuée cette dernière n'est pas nulle et sujette à une importante variabilité inter-individuelle, ainsi pour augmenter les chances d'une vaccination efficace, les autorités françaises de santé recommande la réalisation d'une troisième injection vaccinale pour cette population [139]. La diminution de l'efficacité vaccinale chez les patients traités par ocrelizumab est en lien avec l'hypogammabolinémie induite par le traitement [69] Il est également recommandé d'effectuer une troisième dose de vaccin à ARNm pour les patients sous mycophenolate mofetil, azathioprine, et fingolimod [139].

Enfin, pour les patients ayant reçu des bolus de corticoïdes il est recommandé d'attendre trois à cinq jours avant d'envisager une vaccination [100].

II- Enquête sur l'intention de vaccination contre la COVID-19 des patients atteints de SEP

A- Contexte

La vaccination au sein de la population atteinte de SEP est une problématique complexe depuis les années 90 avec la notification de cas de pharmacovigilance de découverte de SEP survenue après le vaccin anti-VHB. Cette « fake news » a induit une méfiance de certains patients SEP à l'encontre de la vaccination. Pourtant la possibilité d'un lien entre vaccination contre l'hépatite B et SEP a été explorée par de nombreuses études épidémiologiques et aucun lien n'a été établi. Mais l'existence d'une possibilité d'indemnisation des patients atteints de SEP laisse planer un doute sur ce lien, et aujourd'hui

encore, pour un certain nombre de patients leur pathologie est en lien direct avec la vaccination anti-VHB [140].

Dans un contexte de pandémie de COVID-19 et alors que certains sous-groupes de patients atteints de SEP sont considérés comme présentant des facteurs de risques de formes graves, il nous semblait intéressant d'explorer ce sujet d'actualité clivant qu'est la vaccination contre le COVID-19 des patients atteints de SEP. Pour cela nous avons cherché grâce à cette étude à identifier les facteurs susceptibles d'influencer l'intention de vaccinations des répondants ainsi que les motivations et les freins des patients atteints de SEP à se faire vacciner.

B- Énonciation des hypothèses de départ

A la vue des informations précédentes, nous pouvons faire le constat que la vaccination des personnes atteintes de SEP soulève des craintes importantes. Ces dernières sont d'autant plus marquées avec les vaccins anti-SARS-CoV-2 qui ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en un temps record et pour lesquels on ne dispose pas du recul nécessaire pour apprécier les effets indésirables à long terme. Au-delà de ces craintes, la vaccination contre la COVID-19 des patients atteints de SEP est un enjeu majeur de santé publique en raison du risque de forme grave chez certains sous-groupes de patients.

On peut émettre les hypothèses suivantes :

- Les facteurs influençant l'intention de vaccination sont liés uniquement à leur SEP
- Les patients présentant des facteurs de risques de forme grave de COVID-19 se sentent plus vulnérables face à la maladie.
- Les patients atteints de SEP se sentent bien informés sur les spécificités de la vaccination liées à leur pathologie
- Les motivations des patients à se faire vacciner sont principalement inerrante à leurs pathologies

L'objectif principal de cette étude est d'essayer de comprendre les facteurs susceptibles d'influencer l'intention de vaccination des patients atteints de SEP.

C- Matériels et méthodes

Pour tenter de répondre à ces hypothèses, une étude quantitative a été effectuée auprès de patients atteints de SEP. L'objectif du questionnaire est de répondre à la question de recherche « Quels facteurs influencent l'intention de vaccination des patients atteints de SEP ? ».

De manière générale, l'objectif d'une étude quantitative est à partir d'un échantillon et grâce à un questionnaire de pouvoir étudier les opinions, et les attentes de la population d'intérêt. Ces études permettent également d'étudier des liens de causalité. Lorsque l'échantillon est représentatif de la population générale, les résultats peuvent être extrapolés

à l'ensemble de la population étudiée. Dans le cas de notre étude, il s'agit de patients atteints de SEP.

Pour réaliser cette étude, un questionnaire quantitatif composé de 18 questions a été réalisé et distribué auprès de patients atteints de SEP. Le questionnaire était disponible grâce à un lien Microsoft Forms® et en format papier.

Le questionnaire est composé de deux parties :

- Une première partie consacrée à des questions générales sur le patient et sa maladie
- Une seconde partie qui aborde la pandémie de COVID-19 et la question de la vaccination contre le SARS-CoV-2.

Pour la diffusion de ce questionnaire j'ai contacté l'association AFSEP (Association française de sclérose en plaques) de Blagnac (31) et de Perpignan (66). Il s'agit d'une des principales associations de patients SEP. Malheureusement la AFSEP n'a pas donné suite à ma demande considérant le sujet de la vaccination des patients SEP trop délicat pour diffuser mon questionnaire.

Je me suis alors rapproché de plusieurs pharmacies pour qu'elles puissent distribuer mon questionnaire aux patients atteints de SEP. Le nombre de délivrances par officine de traitements contre la SEP étaient assez limité, ce canal ne m'a pas permis de récolter un grand nombre de réponses à mon questionnaire.

Les canaux qui se sont révélés les plus adaptés sont les réseaux sociaux avec les groupes Facebook dédiés à la pathologie.

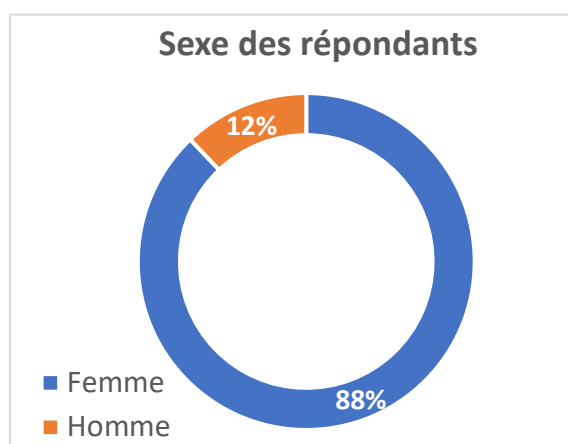
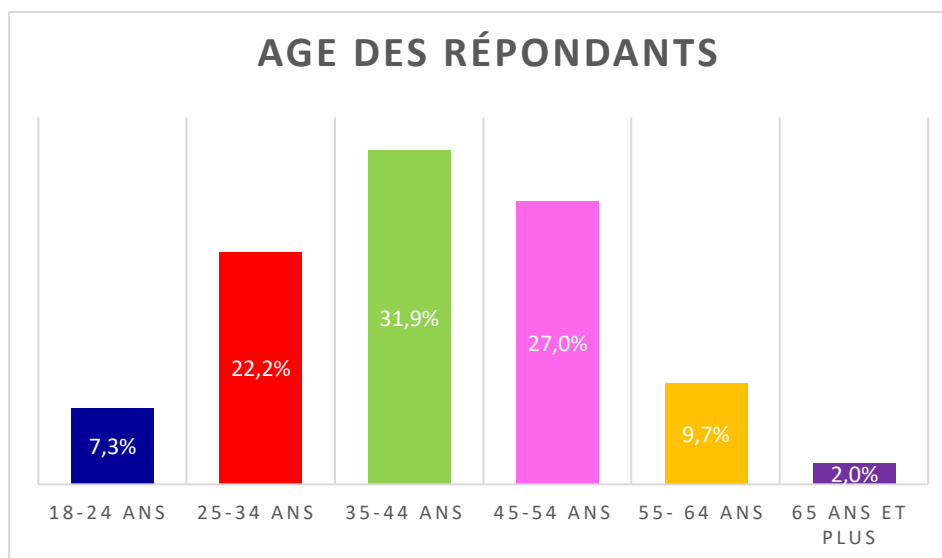
Canal de diffusion	Nombre de répondants
Pharmacie	5
Groupe Facebook	244

Tableau 3: Nombre de questionnaires obtenus en fonction du canal de diffusion

Au total, sur la période du 13 février 2021 au 15 avril 2021, 249 patients atteints de SEP ont répondu à ce questionnaire sur la vaccination contre la COVID-19.

Après extraction des réponses au questionnaire à partir de Microsoft Form® sur le tableur Microsoft Excel®, j'ai ajouté manuellement au fichier les réponses collectées dans les pharmacies.

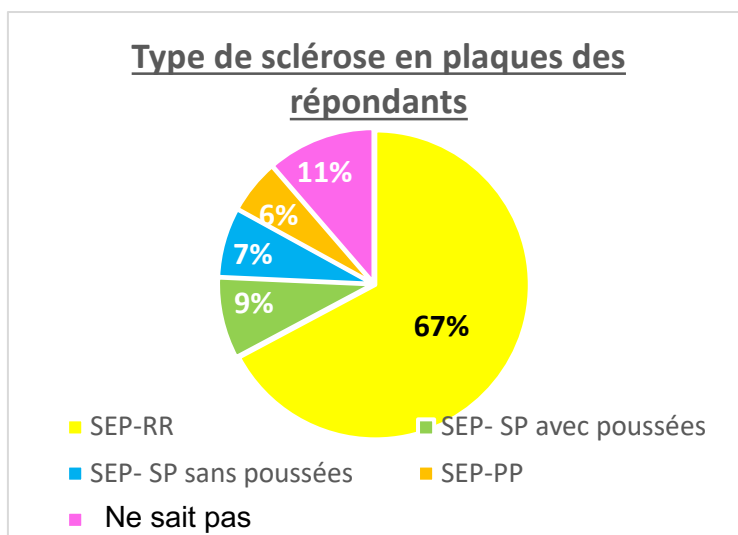
D-Structure de l'échantillon



Graphique 1: Répartition démographique des répondants à l'étude

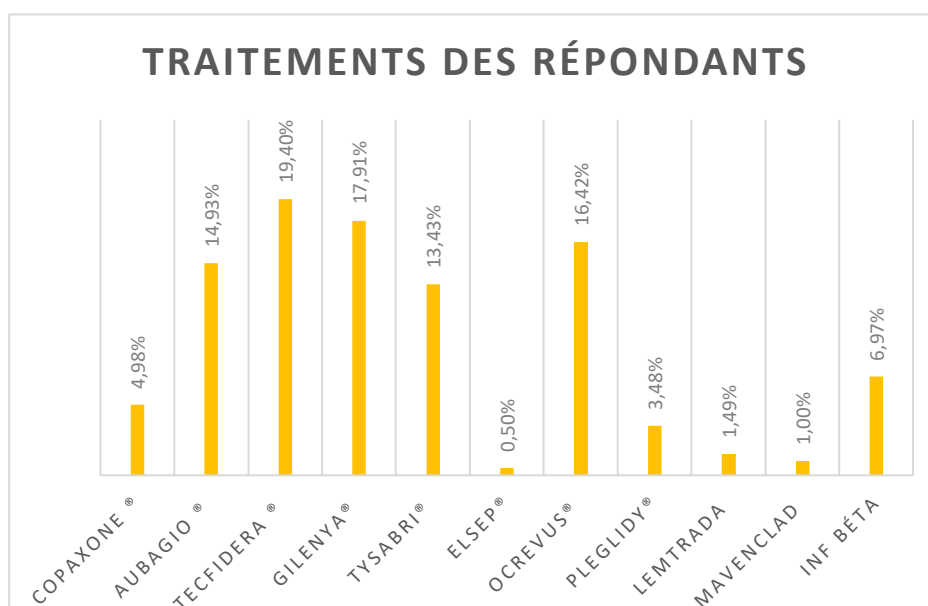
Lorsque l'on regarde la répartition homme/femme on observe une majorité de femmes parmi les réponses avec 88% de femmes contre 12% d'homme. Le fait que les répondants sont majoritairement des femmes est logiquement puisque la SEP est une pathologie à prédominance féminine avec 3 femmes atteintes pour un homme. Ce biais de genre pourrait être lié au fait que les femmes sont plus enclines à répondre à des questionnaires en ligne que les hommes.

La SEP est une pathologie du patient jeune cela se confirme dans notre panel de répondant avec une moyenne d'âge de 41 ans. On observe que les tranches d'âge les plus représentées sont celles qui utilisent majoritairement les réseaux sociaux cela peut représenter un biais.



Graphique 2: Type de sclérose en plaques des répondants

Dans la population générale on observe 80 à 85% de formes rémittentes-récurrentes de SEP et 10 à 15% de formes primaires progressives. Lorsque l'on regarde nos répondants on observe 67% de SEP-RR, 16% de SEP- SP et 6% de SEP-PP. Globalement, notre panel est représentatif de la réalité. On observe toutefois une plus faible représentabilité des patients atteints de SEP-PP qui pourrait être liée à une entrée dans la maladie plus tardive, les patients étant plus âgés, ils sont moins présents sur les réseaux sociaux.



Graphique 3: Traitements de fond des répondants

Lorsque l'on compare les traitements des patients présents dans notre panel par rapport aux chiffres du marché, on observe des différences. En effet, certains traitements sont sous représentés dans notre étude tels que :

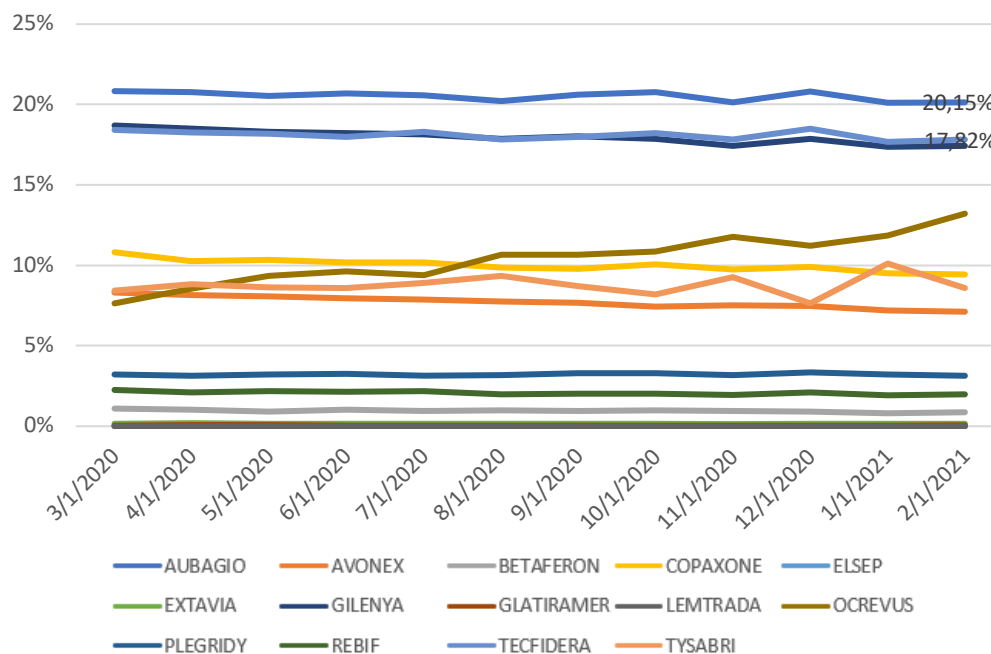
- Aubagio® (14,93%) alors qu'il est leader du marché avec plus de 20% de parts de marché
- Copaxone® (4,98%) alors qu'elle représente 9% de parts de marché

Au contraire, on observe parmi nos répondants une plus grande proportion de patients traités par des traitements de seconde ligne tels qu’Ocrevus[®] et Tysabri[®].

Pour les autres traitements les pourcentages sont globalement représentatifs de la réalité du marché.

La diminution du nombre de patients traités par des traitements de première ligne et l’augmentation du nombre de répondants traités par des traitements de seconde ligne dans notre panel pourrait montrer que les répondants ont des formes plus actives de SEP, et représenter un biais d’échantillon pour notre étude.

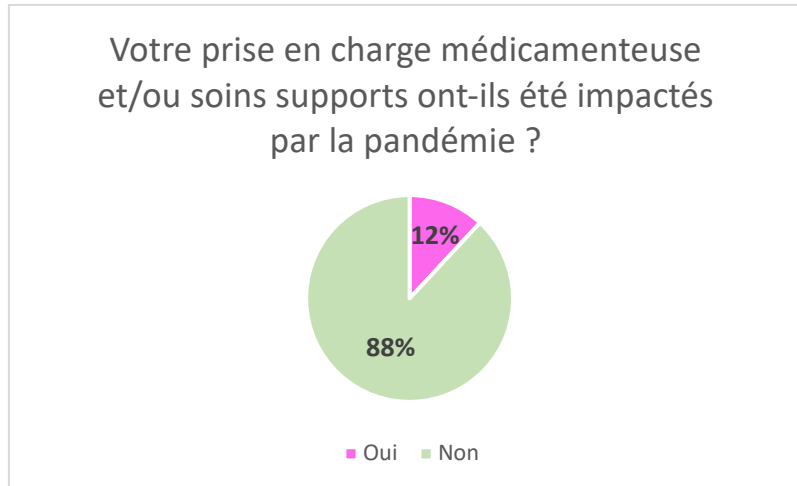
On observe également que 33 répondants n’ont pas de traitements de fond contre la sclérose en plaques, soit environ 13,2% de notre panel. Sachant que l’on estime qu’en France, environ 10% des patients SEP n’ont pas de traitements, nos chiffres semblent représentatifs de la population SEP. Enfin l’on observe que 8 répondants ont un traitement hors AMM (rituximab, cyclophosphamide ou mycophénolate mofetil).



Graphique 4: Parts de marché en équivalent boîtes sur le marché total des traitements de la SEP sur 12 mois [148]

III- Analyse des résultats

A- Impact de la pandémie sur la prise en charge



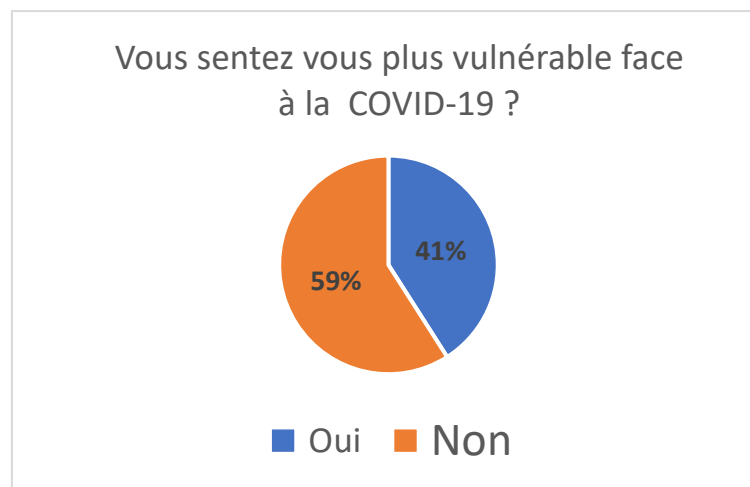
Graphique 5: Impact de la pandémie sur la prise en charge médicamenteuse et/ou les soins supports des patients atteints de SEP

Pour la grande majorité des patients (88%) leur prise en charge médicamenteuse et/ou leurs soins supports n'ont pas été impactés par la pandémie. Pour les patients ayant eu des retentissements, on observe notamment :

- Des retards à l'instauration ou au switch de traitement vers ocrelizumab
- L'annulation de rendez-vous de soins supports
- Une perte de contacts avec les neurologues ou report de rendez-vous
- Un sentiment de peur d'aller dans les structures hospitalières par risque de contracter la COVID-19

Toutefois contrairement à ce que l'on pourrait imaginer, les patients ne remontent pas de retards au diagnostic lié aux difficultés d'accès au système de santé.

B- Études de la relation entre la présence de facteurs de risques de forme grave de COVID-19 et le sentiment de vulnérabilité face à la maladie



Graphique 6: *Sentiment de vulnérabilité face à la COVID-19 des patients atteints de SEP*

Lorsque l'on regarde l'ensemble de notre panel on observe que la majorité des répondants ne se sent pas plus vulnérable à la COVID-19. Les résultats sont toutefois partagés avec 41% des répondants qui expriment ressentir plus de vulnérabilité face à la COVID-19 en raison de sa pathologie.

Une enquête menée par Sanofi global en 2020 étudie l'impact de la COVID-19 sur les patients atteints de SEP. Les résultats montrent que près de 50% des patients pensent que la SEP les expose à un risque plus élevé de contracter la COVID-19 ou d'en développer une forme grave. Ils s'inquiètent de l'aggravation de leur SEP pendant la pandémie et de l'augmentation de leur niveau de stress. On peut émettre l'hypothèse que cette différence dans les résultats est en lien avec l'existence de vaccin au moment où cette étude a été menée, à la différence de l'étude menée par le global de Sanofi. Ainsi l'arrivée des vaccins semblent rassurer les patients atteints de SEP, soit en raison de la possibilité de se faire vacciner, soit du fait que leur entourage familial et soignant le soit.

Il nous semblait intéressant d'étudier si la présence de facteurs de risque de formes graves de COVID-19 avait une influence sur la réponse à la question « Sentez-vous être plus vulnérable face à la COVID-19 ? ». Pour rappel les facteurs de risques de formes graves de COVID-19 sont :

- Les patients atteints de SEP avec des comorbidités type diabète, obésité, pathologies cardiaques, hypertension artérielle, pathologies pulmonaires, pathologies rénales,
- Les patients atteints de SEP de sexe masculin
- Les patients ayant un âge supérieur à 60 ans
- Les patients présentant une forme progressive de SEP
- Les patients traités par anti-CD20 (rituximab et ocrélizumab)
- Les patients traités par immunosuppresseur (Cellcept et Endoxan)

On a ainsi divisé notre panel de répondants en deux catégories, les patients atteints de SEP présentant un facteur de risque de formes graves de la COVID-19 et les autres répondants à priori sans facteurs de risques de formes graves.

	Sentez-vous être plus vulnérable face à la COVID-19 ?	
	Répondant avec des FR de formes graves de COVID-19 Effectif n = 128	Les autres répondants Effectif n = 121
Oui	61	41
Non	67	80
Proportion de oui	47,7%	33,9%

Tableau 4: Proportion de répondants se sentant plus vulnérables face à la COVID-19 en fonction de la présence ou de l'absence de facteurs de risques de forme grave de COVID-19

D'après ce tableau, 47,7% des patients qui ont au moins un facteur de risque de forme grave de COVID-19 disent se sentir plus vulnérables face à l'infection à SARS-CoV-2 contre 33,9% des patients atteints de SEP qui n'ont à priori pas de facteur de risque de forme grave. Les résultats de ce tableau laissent penser qu'il existe un lien entre la présence de facteurs de risques de forme grave de COVID-19 et la sensation de vulnérabilité des répondants. Pour répondre avec certitude à la question suivante : « Existe-t-il un lien entre le fait d'avoir des facteurs de risques de forme grave de COVID-19 et la sensation de vulnérabilité face à la maladie COVID-19 ? » nous allons effectuer un test statistique.

Comme nous sommes en présence de deux variables qualitatives, un test du Khi 2 va être réalisé.

Les hypothèses statistiques sont les suivantes :

- Hypothèse nulle (H_0) : Il n'y a pas de lien entre les variables « avoir au moins un facteur de risques de forme grave de COVID-19 » et « se sentir vulnérable face à la COVID-19 ».
- Hypothèse alternative (H_1) : Il y a une corrélation entre les variables « avoir au moins un facteur de risques de forme grave de COVID-19 » et « se sentir vulnérable face à la COVID-19 ».

	Sentez-vous être plus vulnérable face à la COVID-19 ?		
	Fréquences observées		
	Oui	Non	Total
FDR +	61	67	128
FDR -	41	80	121
Total	102	147	249
Fréquence observée	41%	59%	

	Sentez-vous être plus vulnérable face à la COVID-19 ?	
	Fréquences théoriques	
	Oui	Non
FDR +	52,43373494	75,56626506
FDR -	49,56626506	71,43373494
Total	102	147

	Calcul du Khi 2		
	Oui	Non	Somme des lignes
FDR +	1,399497807	0,971080111	2,370577919
FDR -	1,48046049	1,0272583	2,50771879
Sommes des colonnes	2,879958298	1,998338411	4,878296709

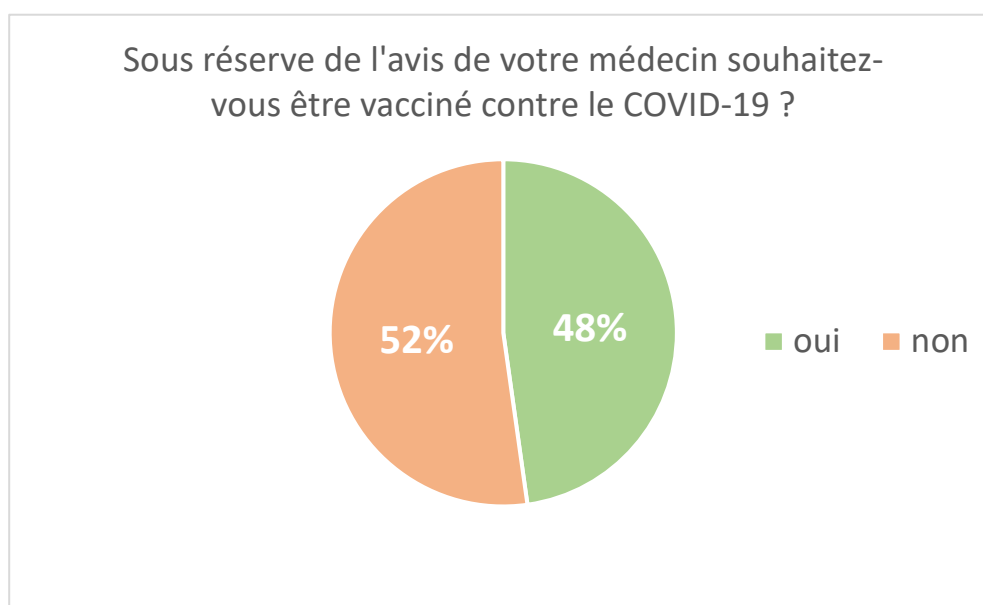
Tableau 5: Test d'indépendance du χ^2 - Étude du lien entre sentiment de vulnérabilité face à la COVID-19 et facteurs de risques de forme grave de COVID-19

KHI carré = 4,878296709

KHI carré 5% = 3,841458821

Puisque le Khi 2 obtenu à partir de notre tableau de contingence est supérieur à notre Khi 2 théorique, on peut conclure au risque $\alpha = 5\%$ au rejet de notre hypothèse nulle. **Ainsi, il existe un lien entre le fait d'avoir au moins un facteur de risque de forme grave de la COVID-19 et le fait de se sentir vulnérable face à la maladie.**

C- Études des facteurs susceptibles d'influencer l'intention de vaccination



Graphique 7 : Intention de vaccination des patients atteints de SEP

Quand l'on regarde l'intention de vaccination des patients atteints de SEP on observe que 52% d'entre eux ne souhaitent pas se faire vacciner. Cette étude a été effectuée entre février et avril 2021 à cette même époque l'intention vaccinale dans la population générale française était de 57% [141]. Il semblerait que les personnes atteintes de SEP aient une intention de vaccination moins importante.

On peut se poser la question : « Quels facteurs peuvent influencer l'intention de vaccination des patients SEP ? »

Pour cela on a étudié les liens entre l'intention de vaccination et différents facteurs discriminants.

1- Étude de lien entre niveau de connaissance sur le vaccin et l'intention de vaccination

On observe que l'intention de vaccination des patients SEP ayant des connaissances sur les spécificités de la vaccination contre la COVID-19 est de 57%, contre 44% pour les patients considérant ne pas être assez informés sur les spécificités de la vaccination contre la COVID-19 des patients atteints de SEP. Ces résultats laissent penser qu'il existe un lien entre le niveau de connaissance des spécificités de la vaccination contre la COVID-19 des patients SEP et l'intention de vaccination.

Pour répondre avec certitude à la question suivante : « Existe-t-il un lien entre état des connaissances sur les spécificités de la vaccination contre la COVID-19 des patients SEP et l'intention de vaccination ? » nous allons effectuer un test statistique.

Comme nous sommes en présence de deux variables qualitatives, un test du Khi 2 va être réalisé.

Les hypothèses statistiques sont les suivantes :

- Hypothèse nulle (H_0) : Il n'y a pas de lien entre les variables « considérer être informé des spécificités de la vaccination contre la COVID-19 des patients SEP » et « intention de vaccination contre la COVID-19 ».
- Hypothèse alternative (H_1) : Il y a une corrélation entre les variables « considérer être informé des spécificités de la vaccination contre la COVID-19 des patients SEP » et « intention de vaccination contre la COVID-19 ».

Nombre de Sous réserve de l'avis de votre médecin, serez-vous prêt à vous faire vacciner		Étiquettes de col			
Étiquettes de lignes		Non	Oui	(vide)	Total général
Non		103	26		129
Oui		81	35	2	118
(vide)					
Total général		184	61	2	247
		Intention de vaccination ?			
considerez vous être informer des spécificités de la vaccination contre le COVID-19 des patients SEP		Oui	Non	Total	
Oui		35	26	61	
Non		81	103	184	
Total		116	129	247	
Fréquence observée		47,0%	52,2%		
		Intention de vaccination ?			
Fréquences théoriques		Oui	Non	Total	
considerez vous être informer des spécificités de la vaccination contre le COVID-19 des patients SEP		Oui	Non	Total	
Oui		28,64777328	31,8583	61	
Non		86,41295547	96,0972	184	
Total		116	129		
		Intention de vaccination ?			
Calcul du Khi 2		Oui	Non	Total	
considerez vous être informer des spécificités de la vaccination contre le COVID-19 des patients SEP		Oui	Non	Total	
Oui		1,408513811	1,07726	2,485774	
Non		0,339070533	0,49584	0,834914	
Total		1,747584344	1,5731	3,320688	
Khi ²		3,320687524			
Khi ² à 5 %		3,841458821			
alpha		0,05			
DDL		1			

Tableau 6: Test d'indépendance du Khi^2 - Etude du lien entre niveau de connaissance sur les spécificités de la vaccination des patients SEP et l'intention de vaccination

Puisque le KHI carré obtenu à partir de notre tableau de contingence est inférieur à notre KHI deux théorique, on ne peut conclure au risque $\alpha = 5\%$ au rejet de notre hypothèse nulle. **Ainsi, il ne semble pas exister de lien entre être informé des spécificités de la vaccination contre la COVID-19 des patients SEP et l'intention de vaccination.**

2- Étude de lien entre la sensation de vulnérabilité face à la maladie et l'intention de vaccination contre la COVID-19

D'après ce tableau on observe que l'intention de vaccination des patients SEP se sentant vulnérables face à la pandémie de COVID-19 est de 58,4% contre 40,4% pour les patients ne se sentant pas vulnérables face à l'infection par la COVID-19. Ces résultats laissent penser qu'il existe un lien entre la présence d'un sentiment de vulnérabilité face à la COVID-19 et l'intention de vaccination.

Pour répondre avec certitude à la question suivante : « Existe-t-il un lien entre sentiment de vulnérabilité face à la COVID-19 et l'intention de vaccination ? » nous allons effectuer un test statistique.

Comme nous sommes en présence de deux variables qualitatives, un test du Khi 2 va être réalisé.

Les hypothèses statistiques sont les suivantes :

- Hypothèse nulle (H_0) : Il n'y a pas de lien entre les variables « sentiment de vulnérabilité face à la COVID-19 » et « intention de vaccination contre la COVID-19 ».
- Hypothèse alternative (H_1) : Il y a une corrélation entre les variables « sentiment de vulnérabilité face à la COVID » et « intention de vaccination contre la COVID-19 ».

Nombre de Sous réserve de l'avis de votre médecin, serez-vous prêt à vous faire		Étiquettes de colonnes		
Étiquettes de lignes		Non	Oui	Total général
Non		87	42	129
Oui		59	59	118
(vide)				
Total général		146	101	247
		Intention de vaccination ?		
Vulnérabilité face à la COVID-19 ?		Oui	Non	Total
Oui		59	42	101
Non		59	87	146
Total		118	129	247
Fréquence observée		47,8%	####	
		Fréquences théoriques		
		Intention de vaccination ?		
Vulnérabilité face à la COVID-19 ?		Oui	Non	Total
Oui		48,25101215	52,7	61
Non		69,74898785	76,3	184
Total		116	129	
		Calcul du Khi 2		
		Intention de vaccination ?		
Vulnérabilité face à la COVID-19 ?		Oui	Non	Total
Oui		2,394576502	2,19	4,58496431
Non		1,656522101	1,52	3,17179038
Total		4,051098603	3,71	7,75675469
Khi 2		7,756754689		
KHI 2 5%		3,841458821		
alpha		0,05		
DDL			1	

Tableau 7: Test d'indépendance du χ^2 - Etude du lien entre sentiment de vulnérabilité contre la COVID-19 et l'intention de vaccination

Puisque le KHI carré obtenu à partir de notre tableau de contingence est supérieur à notre KHI deux théorique, on peut conclure au risque $\alpha = 5\%$ au rejet de notre hypothèse nulle. **Ainsi, il semble exister un lien entre sentiment de vulnérabilité face à la COVID-19 et l'intention de vaccination.**

3- Étude du lien entre type de traitement et intention de vaccination

Pour étudier l'existence d'un lien entre le traitement et l'intention de vaccination, nous avons regroupé les traitements en 4 catégories :

- Absence de traitements (0)
- Traitements de première ligne (1) : AVONEX[®], BETA FERON[®], PLEGRIDY[®], REBIF[®], COPAXONE[®], AUBAGIO[®], TECFIDERA[®]

- Traitements de deuxième ligne (2) : GILENYA[®], TYSABRI[®], MAVENCLAD[®]
- Traitements à risque de forme grave de COVID-19 (3) : ELSEP[®], OCREVUS[®], RITUXIMAB[®], CELLCEPT[®], ENDOXAN[®], LEMTRADA[®]

Pour répondre avec certitude à la question suivante : « Existe-t-il un lien entre le traitement et l'intention de vaccination contre la COVID-19 ? » nous allons effectuer un test statistique.

Comme nous sommes en présence de deux variables qualitatives, un test du Khi 2 va être réalisé.

Les hypothèses statistiques sont les suivantes :

- Hypothèse nulle (H_0) : Il n'y a pas de lien entre les variables « type de traitement de fond » et « intention de vaccination contre la COVID-19 ».
- Hypothèse alternative (H_1) : Il y a une corrélation entre les variables « type de traitement de fond » et « intention de vaccination contre la COVID-19 ».

Nombre de Sous réserve de l'avis de votre		Étiquettes de colonnes		
Étiquettes de lignes	Non	Oui	(vide)	Total général
0		23	13	36
1		51	52	103
2		34	30	64
3		21	23	44
Total général		129	118	247
Intention de vaccination				
Type de traitements		Oui	Non	Total
Absence de traitements		23	13	36
Traitements de premières lignes		51	52	103
Traitements de secondes lignes		34	30	64
Traitements à risque de formes graves		21	23	44
Total		129	118	247
Proportion		52,2%	47,8%	
Calcul des fréquences théoriques				
Type de traitements		Oui	Non	Total
Absence de traitements		18,80161943	17,19838057	36
Traitements de premières lignes		53,79352227	49,20647773	103
Traitements de secondes lignes		33,42510121	30,57489879	64
Traitements à risque de formes graves		22,97975709	21,02024291	44
Total		129	118	247
Calcul du Khi²				
Type de traitements		Oui	Non	Total
Absence de traitements		0,93749368	1,024887158	1,9624
Traitements de premières lignes		0,145068892	0,158592263	0,3037
Traitements de secondes lignes		0,009888036	0,010809802	0,0207
Traitements à risque de formes graves		0,170560468	0,186460172	2,2867
Khi² (observé)		2,286739831		
Chi² 5% (critique)		7,814727903		

Tableau 8: Test d'indépendance du Khi² - Etude du lien entre type de traitement contre la SEP et l'intention de vaccination

Puisque le KHI carré obtenu à partir de notre tableau de contingence est inférieur à notre KHI deux théorique, on ne peut pas conclure au risque $\alpha = 5\%$ au rejet de notre hypothèse nulle. **Ainsi, il ne semble pas exister de lien entre le type de traitement de fond de la SEP et l'intention de vaccination contre la COVID-19.** Il aurait été intéressant d'interroger les patients sous un traitement exposant à un risque de forme grave pour voir s'ils avaient connaissance de ce risque. Toutefois, au moment de la réalisation de cette enquête, de nombreuses études mettant en évidence le risque de forme grave associé à ces traitements n'avaient pas encore été relayé dans les médias, pouvant justifier l'absence de lien entre le type de traitement de fond et l'intention de vaccination contre la COVID-19.

4- Étude du lien entre le risque de forme grave de COVID-19 et l'intention de vaccination

On observe que l'intention de vaccination des patients SEP présentant des facteurs de risques de forme grave de COVID-19 est de 53,8% contre 41,02 % pour les répondants sans facteurs de risque de forme grave. Ces résultats laissent penser qu'il existe un lien entre la présence d'un facteur de risque (FDR) de forme grave de COVID-19 et l'intention de vaccination.

Pour répondre avec certitude à la question suivante : « Existe-t-il un lien entre le fait d'avoir des facteurs de risques de formes grave de COVID-19 et l'intention de vaccination contre la COVID-19 ? » nous allons effectuer un test statistique.

Comme nous sommes en présence de deux variables qualitatives, un test du Khi^2 va être réalisé.

Les hypothèses statistiques sont les suivantes :

- Hypothèse nulle (H_0) : Il n'y a pas de lien entre les variables « présence de FDR de forme grave de COVID-19 » et « intention de vaccination contre la COVID-19 ».
- Hypothèse alternative (H_1) : Il y a une corrélation entre les variables « présence de risque de forme grave de COVID-19 » et « intention de vaccination contre la COVID-19 ».

Facteurs de risques de forme grave de COVID-19	Favorable à la vaccination ?		
	Oui	Non	Total
FDR+	70	60	130
FDR-	48	69	117
Total	118	129	247
	47,8%	52,2%	

Facteurs de risques de formes grave de COVID-19	Favorable à la vaccination ?		
	Oui	Non	Total
FDR+	62,10526316	67,89473684	130
FDR-	55,89473684	61,10526316	117
Total	118	129	247

Facteurs de risques de formes grave de COVID-19	Favorable à la vaccination ?		
	Oui	Non	Total
FDR+	1,003568243	0,917992656	1,921560899
FDR-	1,115075825	1,01999184	2,135067665
Total	2,118644068	1,937984496	4,056628564

Khi ² (valeur observée)	4,056628564		
Khi ² 5% (valeur critique)	3,841458821		
alpha	0,05		
DDL	1		

Tableau 9: Test d'indépendance du Khi² - Etude du lien entre présence de facteurs de risque de forme grave de COVID-19 et l'intention de vaccination

Puisque le KHI carré obtenu à partir de notre tableau de contingence est supérieur à notre KHI deux théorique, on peut conclure au risque alpha = 5% au rejet de notre hypothèse nulle. **Ainsi, il semble exister un lien entre la présence de facteur de risque de forme grave et l'intention de vaccination contre la COVID-19.**

5- Étude du lien entre risque identifié à la vaccination et intention de vaccination

Pour étudier le lien entre risque identifié à ce faire vacciner et intention de vaccination, nous avons regroupé 4 niveaux de risques :

- Pas de risque (0 risque identifié par le répondant)
- Risque faible (1 à 2 risques identifiés par le répondant)
- Risque modéré (3 à 4 risques identifiés par le répondant)
- Risque important (5 à 6 risques identifiés par le répondant)

Les différents risques identifiés seront détaillés dans la partie suivante de l'étude.

Lorsque l'on regarde l'intention de vaccination en fonction du niveau de risque, cette dernière semble diminuer à mesure que le niveau de risque augmente. Ainsi, les patients n'identifiant pas de risques semblent plus enclins à se faire vacciner que ceux identifiant la vaccination comme à risque important.

Pour répondre avec certitude à la question suivante : « Existe-t-il un lien entre le niveau de risque identifié et l'intention de vaccination contre la COVID-19 » nous allons effectuer un test statistique.

Comme nous sommes en présence de deux variables qualitatives, un test du Khi 2 va être réalisé.

Les hypothèses statistiques sont les suivantes :

- Hypothèse nulle (H_0) : Il n'y a pas de lien entre les variables « niveau de risque de la vaccination » et « intention de vaccination contre la COVID-19 ».

Hypothèse alternative (H_1) : Il y a une corrélation entre les variables « niveau de risque et de la vaccination » et « intention de vaccination contre la COVID-19 ».

Nombre de Sous réserve de l'avis de votre médecin, serez- Étiquettes de co		Étiquettes de co		
Étiquettes de lignes	Non	Oui	(vide)	Total général
(vide)		2	1	3
3		27	23	50
0		4	21	25
2		34	34	68
1		25	35	60
4		25	3	28
6		3		3
5		9	1	10
Total général		129	118	247
		Intention de vaccination ?		
Risque à la vaccination	Oui	Non	Total	
pas de risque	21	4	25	
Risque faible (1/2)	69	59	128	
Risque modéré (3/4)	26	52	78	
Risque important (5-6)	1	12	13	
Total	117	127	244	
	47,95%	52,05%		
		Calcul des fréquence théoriques		
Risque à la vaccination	Oui	Non	Total	
pas de risque	11,98770492	13,0123	25	
Risque faible (1/2)	61,37704918	66,62295	128	
Risque modéré (3/4)	37,40163934	40,59836	78	
Risque important (5-6)	6,233606557	6,766393	13	
Total	117	127	244	
		Test du Khi²		
Risque à la vaccination	Oui	Non	Total	
pas de risque	6,775397226	6,241901	13,0173	
Risque faible (1/2)	0,946760719	0,872213	1,818973	
Risque modéré (3/4)	3,475713418	3,202035	6,677749	
Risque important (5-6)	4,394027333	4,048041	8,442068	
Total	15,5918987	14,36419	29,95609	
Khi² observé	29,95608883			
Khi² 5% critique	7,814727903			
alpha	0,05			
DDL	31			

Tableau 10: Test d'indépendance du Khi² - Etude du lien entre le niveau de risque identifié à la vaccination contre le COVID-19 et l'intention de vaccination

Puisque le KHI carré obtenu à partir de notre tableau de contingence est supérieur à notre KHI deux théorique, on peut conclure au risque $\alpha = 5\%$ au rejet de notre hypothèse nulle. **Ainsi, il semble exister un lien entre le niveau de risque identifié à la vaccination et l'intention de vaccination contre la COVID-19.**

6- Étude du lien entre le niveau d'avantage à la vaccination identifié et l'intention de vaccination

Pour étudier le lien entre avantage identifié à la vaccination et intention de vaccination, nous avons regroupé 3 niveaux de risques :

- Absence d'avantage (0 avantage identifié par le répondant)
- Peu d'avantages (1 à 2 avantages identifiés par le répondant)
- Beaucoup d'avantages (3 à 4 avantages identifiés par le répondant)

Les avantages identifiés à la vaccination seront détaillés dans la partie suivante de l'étude.

Lorsque l'on regarde le tableau, il semble exister un lien entre le niveau d'avantages et l'intention de vaccination. En effet les personnes identifiant un grand nombre d'avantages semblent être plus nombreuses à vouloir se faire vacciner que les personnes n'identifiant pas d'avantages à la vaccination.

Pour répondre avec certitude à la question suivante : « Existe-t-il un lien entre le niveau d'avantage identifié et l'intention de vaccination contre la COVID-19 ? » nous allons effectuer un test statistique.

Comme nous sommes en présence de deux variables qualitatives, un test du Khi 2 va être réalisé.

Les hypothèses statistiques sont les suivantes :

- Hypothèse nulle (H_0) : Il n'y a pas de lien entre les variables « niveau d'avantage de la vaccination » et « intention de vaccination contre la COVID-19 ».
- Hypothèse alternative (H_1) : Il y a une corrélation entre les variables « niveau d'avantage de la vaccination » et « intention de vaccination contre la COVID-19 ».

Nombre de Sous reserve de l'avis Étiquettes de lignes	Étiquettes de col		(vide)	Total général
	Non	Oui		
0		58	1	59
1		34	43	77
2		19	29	48
3		4	26	30
4		3	18	21
(vide)		11	1	12
Total général		129	118	247

Avantages identifiées	Intention de vaccination		Total
	Oui	Non	
Aucun Avantage	1	58	59
Peu d'avantages	72	53	125
Beaucoup d'avantages	44	7	51
Total général	117	118	235
	49,8%	50,2%	

Fréquences théoriques	Intention de vaccination		Total
	Oui	Non	
Avantages identifiées			
Aucun Avantage	29,37446809	29,62553191	59
Peu d'avantages	62,23404255	62,76595745	125
Beaucoup d'avantages	25,39148936	25,60851064	51
Total général	117	118	235

Test du Chi 2	Intention de vaccination		Total
	Oui	Non	
Avantages identifiées			
Aucun Avantage	27,40851125	27,17623574	54,5847
Peu d'avantages	1,532504092	1,519516769	3,05202
Beaucoup d'avantages	13,63750914	13,52193703	27,1594
Total	42,57852448	42,21768953	84,7962

Tableau 11: Test d'indépendance du χ^2 - Etude du lien entre le niveau d'avantage identifié à la vaccination contre le COVID-19 et l'intention de vaccination

χ^2 observé = 84,7962

χ^2 théorique = 5,991464

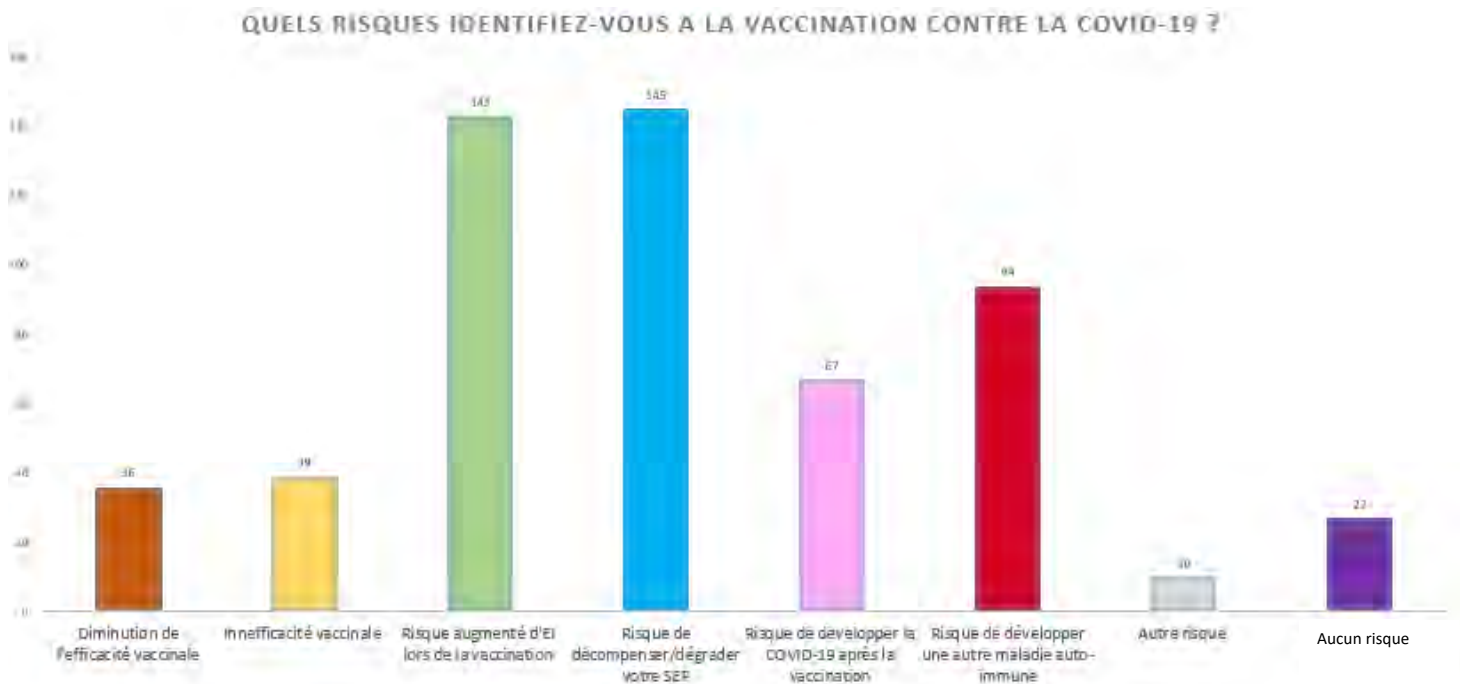
Alpha = 0,05

DDL=2

Puisque le KHI carré obtenu à partir de notre tableau de contingence est supérieur à notre KHI deux théorique, on peut conclure au risque alpha = 5% au rejet de notre hypothèse nulle. **Ainsi, il semble exister un lien entre le niveau d'avantage identifié à la vaccination et l'intention de vaccination contre la COVID-19.**

En conclusion, après analyse statistique de différents facteurs, on observe que le sentiment de vulnérabilité face à la maladie, la présence de facteurs de risque de forme grave, un faible nombre de risque identifié à la vaccination et un grand nombre d'avantages à la vaccination sont autant de facteurs qui influencent positivement l'intention de vaccination.

E- Avantages et risques à la vaccination



Graphique 8: Risque identifié par les répondants à la vaccination contre la COVID-19

Lorsque l'on regarde les répondants qui ne souhaitent pas se faire vacciner contre COVID-19 on observe que ces derniers identifient un grand nombre de risques à la vaccination. Les risques principalement identifiés sont des risques liés aux hypothétiques retentissement de la vaccination sur leur SEP avec la crainte de développer une autre maladie auto-immune, ou de décompenser leur SEP. Ils craignent également de présenter un risque majoré de développer des effets indésirables en lien avec leur pathologie. Dans le champ de réponse libre justifiant leur intention de vaccination, de nombreux patients justifiant leur volonté de ne pas se faire vacciner par la relation entre vaccination contre l'hépatite B et développement de SEP. Les risques de diminution de l'efficacité ou d'inefficacité du vaccin en lien avec leur traitement de fond de la sclérose en plaques n'ont pas été retrouvés majoritairement dans les réponses (considéré comme un risque respectivement par 36 et 39 répondants). De plus, 27% des répondants expriment craindre de développer une infection à SARS-CoV-2 à la suite de la vaccination.

Il est intéressant de voir les fréquences des différentes craintes des patients et de les comparer aux données actuelles de la science concernant la vaccination contre le SARS-CoV-2 des patients atteints de SEP. En effet, le principal risque identifié à la vaccination anti COVID-19 des patients atteints de SEP est une diminution de l'efficacité pour les patients traités par anti-CD20 ou immunosuppresseur. Or ce risque est retrouvé en faible proportion par rapport à d'autres risques tels que le risque de décompensation de la maladie qui n'a pourtant pas été décrit dans la littérature. La crainte de développer une infection à SARS-CoV-2 suite à la vaccination est également un indicateur du manque d'information et de la confusion dans les

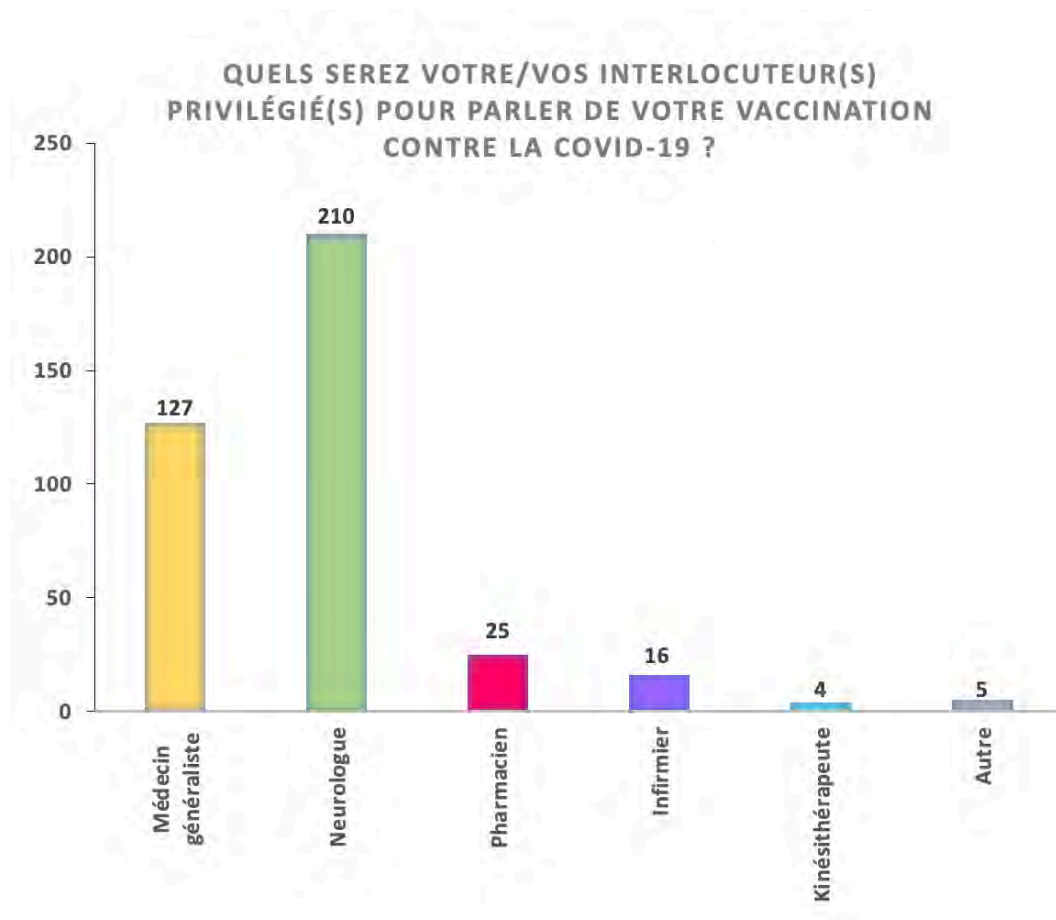
différents types de vaccin. Ce décalage entre les croyances des répondants et les données de la science témoigne du manque d'information des patients atteints de SEP et la nécessité de transmettre une information fiable à ces derniers.

En effet, lorsque l'on interroge les répondants sur « Considérez-vous être bien informé sur les spécificités associées à la vaccination de patients atteints de sclérose en plaques ? » plus de 75% d'entre eux considèrent ne pas être bien informés des spécificités de la vaccination en lien avec leur pathologie. Pour la majorité du panel les réponses à leurs questions doivent être données par leurs neurologues ou par leurs médecins généralistes.

IV- Informations et recommandations

Au vu de ces éléments, l'information des patients atteints de SEP sur les spécificités de la vaccination semble primordiale afin qu'ils puissent baser leur décision de vaccination sur des faits vérifiés par la science et non sur des croyances erronées.

Lorsque l'on interroge les répondants sur les interlocuteurs privilégiés pour parler de la vaccination contre la COVID-19, les professionnels de santé plébiscités sont les neurologues et les médecins généralistes, dans une moindre proportion les pharmaciens et les infirmiers.



Graphique 9: Professionnel de santé privilégié pour avoir des informations sur la vaccination contre la COVID-19

Les patients voient en moyenne leur neurologue une à deux fois par an, le sujet de la vaccination étant d'actualité, il peut être compliqué pour certains patients d'attendre d'avoir un rendez-vous avec leur neurologue pour en discuter. Les médecins généralistes, les pharmaciens et les infirmiers sont des professionnels de santé (PDS) de proximité pouvant répondre aux interrogations du patient sur la vaccination contre le COVID-19 des patients atteints de SEP. Et dans le cas où les questions nécessiteraient l'expertise du neurologue, le PDS de proximité pourra orienter le patient vers ce dernier.

V- Discussion de l'étude

A- Limites de l'étude

Les résultats de cette étude sont intéressants et constituent une base pour mieux comprendre l'intention de vaccination contre la COVID-19 de patients atteints de SEP. Toutefois, cette étude présente plusieurs biais, en effet, elle a été réalisée au début de la campagne de vaccination en France, depuis l'accès à la vaccination pour toutes personnes de plus de 12 ans et la mise en place du pass sanitaire a largement fait augmenter le taux de vaccination. De plus, même si ce panel est important avec près de 250 répondants, il n'est pas parfaitement représentatif de la population étudiée avec une sur représentation des femmes et des patients traités avec des médicaments de seconde ligne notamment ocrelizumab qui nécessite un schéma vaccinal adapté. Il aurait fallu effectuer un échantillonnage du panel pour avoir des résultats extrapolables à l'ensemble de la population SEP.

Cette étude quantitative devait être initialement complétée par une étude qualitative auprès de neurologues spécialisés dans la sclérose en plaques. Toutefois, le contexte sanitaire a rendu l'accès aux hôpitaux compliqué et les médecins manquaient de temps pour répondre à mes questions ; rendant impossible la réalisation de cette étude complémentaire (recueil d'un seul témoignage insuffisant pour donner une puissance statistique à l'analyse). L'objectif de ces entretiens étaient d'aborder avec les neurologues les retentissements de la pandémie sur la prise en charge de leurs patients puis dans une seconde partie de tenter d'expliquer les résultats obtenus dans l'étude quantitative effectuée auprès des patients atteints de SEP.

B- Quelle suite pour cette étude ?

Ainsi, cette étude constitue une première étape dans l'étude de la vaccination de la population atteinte de SEP permettent de prendre conscience de l'ancrage profond des croyances et de la nécessité d'information. Il est toutefois nécessaire de trouver le bon intermédiaire pour prendre le temps de transmettre aux patients ces informations. Les programmes patients des laboratoires pharmaceutiques, ainsi que les associations de patients pourraient être des relais de choix dans une période où les professionnels de santé ne disposent pas toujours du temps nécessaire en consultation pour aborder ce sujet.

Il pourrait être intéressant lors d'une nouvelle étude de voir comment l'intention de vaccination contre la COVID-19 a évolué au cours de cette année. A-t-elle augmenté comme dans la population générale française auquel cas, les réticences et les craintes seraient principalement liées au vaccin en lui-même ? Ou au contraire est-elle comparable à celle observée au moment de la réalisation de notre étude, dans ce cas l'opposition à la vaccination serait plus ancrée dans la population SEP ?

Conclusion

La sclérose en plaques, maladie chronique inflammatoire du système nerveux central est la première cause de handicap non traumatique du patient jeune. Cette pathologie touche en France plus de 110 000 personnes. A ce jour, il n'existe pas de traitements curatifs et la prise en charge s'appuie sur des traitements de fond immunomodulateurs ou immunosuppresseurs qui permettent simplement de ralentir la maladie et l'accumulation du handicap sur le long terme.

Dans ce contexte inédit de pandémie à COVID-19 et alors que les campagnes de vaccination contre ce coronavirus avancent rapidement en Europe et dans le monde, il était intéressant d'étudier la vision de la vaccination contre le COVID-19 dans la population SEP.

L'étude quantitative réalisée au cours de cette thèse avait pour objectif de montrer les facteurs susceptibles d'influencer l'intention de vaccination dans cette population. L'étude met clairement en avant un manque d'information sur les spécificités de la vaccination dans cette population, et la présence de nombreuses fausses croyances sur les risques associés à la vaccination contre la COVID-19. Contraire à ce que l'on aurait pu penser le niveau de connaissances sur les spécificités de la vaccination dans la population SEP n'a pas de lien avec l'intention de vaccination. Les principaux facteurs influençant positivement l'intention de vaccination relèvent principalement d'un sentiment de vulnérabilité important face à la COVID-19 en lien avec la SEP, la présence de facteurs de risques de formes graves de COVID-19 et l'identification d'un grand nombre d'avantages à se faire vacciner. Au contraire l'identification d'un grand nombre de risques à la vaccination influence négativement l'intention de vaccination. Alors que les principaux risques identifiés relevaient de croyances, et qu'il a toujours plus de désinformations et de « fake news » autour de la vaccination en France, il apparaît nécessaire de donner accès à une information fiable afin que les patients puissent baser la décision de se faire vacciner sur des faits vérifiés par la science. Ainsi, il serait intéressant de présenter aux patients les résultats d'une étude récente montrant qu'il n'y a pas d'augmentation du taux de poussées après vaccination par le vaccin Comirnaty [142].

Bibliographie

- [1] «Dossier sclérose en plaques,» Disponible en ligne : <https://www.inserm.fr/dossier/sclerose-en-plaques-sep/>. Consulté le 07 07 2021
- [2] «SEP pédiatrique,» Disponible en ligne: <https://www.arsep.org/fr/174-sep%20et%20enfants.html>. Consulté le 07 07 2021
- [3] «Atlas of MS 3rd edition,» Disponible en ligne: Available: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/10/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>. Consulté le 07 07 2021
- [4] «La SEP définition et chiffres,» Disponible en ligne: <https://www.arsep.org/fr/168-d%C3%A9finition%20et%20chiffres.html>. Consulté le 28 07 2021
- [5] «Comment connaître une maladie : L'épidémiologie,» Disponible en ligne: fondation-charcot.org/fr/livre-sclerose-en-plaque-charcot/sclerose-en-plaques-epidemiologie. Consulté le 28 07 2021
- [6] P. Moreau.T, «Epidémiologie de la sclérose en plaques en France,» Disponible en ligne: https://www.arsep.org/library/media/other/la_lettre_trimestrielle/lettre_arsep_72.pdf. Consulté le 28 07 2021
- [7] F. Durand-Dubief et al. «Sclérose en plaques et,» *Edimark* , 2003.
- [8] Deseillignya.C-P et al. "Vitamin D and multiple sclerosis: An update," *Multiple sclerosis and related disorders*. 2017.
- [9] Briot. K et al. «Vitamine D : effets osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage.,» *La presse médicale* Vol 38, N°1.2009.
- [10] INSERN «Identification de nouveaux facteurs de prédisposition génétique à la sclérose en plaques : une avancée majeure dans la connaissance des mécanismes biologiques de la maladie.» Disponible en ligne : <https://presse.inserm.fr/identification-de-nouveaux-facteurs-de-predisposition-genetique-a-la-sclerose-en-plaques/13730/> 2011.
- [11] Ascherio.A et al. «Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention» *Seminar in Neurology*. 2008.
- [12] Tao.C et al.«Association between human herpesvirus & human endogenous retrovirus and MS onset & progression» *Journal of neurology*. 2017.
- [13] Wang.Z et al. «Correlation Between Smoking and Passive Smoking with Multiple Sclerosis and the Underlying Molecular Mechanisms» *Medical science monitor*.2018.
- [14] Arneth.B, «Multiple Sclerosis and Smoking» *The American journal of medecine*. 2020.

- [15] «Vaccine Safety and multiple sclerosis,» Disponible en ligne: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hepatitisb/multiple_sclerosis/Jun_2002/fr/ . Consulté le 05 07 2021
- [16] «Argumentaire final Reco Vaccins SFSEP - Fr,» 2019 . Dispible en ligne: https://sfsep.org/wp-content/uploads/2019/03/SEP_et_Vaccination-argumentaire-FR.pdf. Consulté le 29 08 2021
- [17] Jakimovski.D et al. «Infections, Vaccines and Autoimmunity: A Multiple Sclerosis Perspective» *Vaccines*. 2020.
- [18] Rivas-Rodríguez.E. et al. «Ethnic Considerations and Multiple Sclerosis Disease Variability in the United States,» *Neurologic Clinics*. 2018.
- [19] Mathey.G, «Particularités phénotypiques de la SEP selon l'origine géographique,» n° %13, 2018.
- [20] Gouider.R et. al., «Specific characteristics of multiple sclerosis in North Africa: Role of genetic and environmental factors,» *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* , 2020.
- [21] «Cerimes» Disponible en ligne; http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno_125/site/html/cours.pdf . Consulté le 19 07 2021
- [22] Constantinescu C.S. et. al., «Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS),» *British Journal of Pharmacology*, 2011.
- [23] Procaccini.C et al. «Animal models of Multiple Sclerosis,» *European Journal of Pharmacology*, 2015.
- [24] Yadav.K, «Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis.,» *Current Opinion* , 2015.
- [25] Gruchot.J et al. «The Molecular Basis for Remyelination Failure in Multiple Sclerosis.,» *Cells*, 2019.
- [26] C Lubetzki et. al., « Remyelination in multiple sclerosis: from basic science to clinical translation.» *The lancets* , 2020.
- [27] «La sclérose en plaques,» Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/c_272001/fr/la-sclerose-en-plaques . Consulté le 07 07 2021
- [28] Oh.J et al. «Multiple sclerosis: clinical aspects" *Current opinon*. 2018 .
- [29] «La sclérose en plaques,» Disponible en ligne: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxi%C3%A8me-cycle/scl%C3%A9rose-plaques>. COnsulté le 07 07 2021
- [30] HAS, «Guide affection de longue durée: La sclérose en plaques,» 2006.

- [31] «Maladie du système nerveux: la sclérose en plaques,» Disponible en ligne: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/sclerose-plaques-sep/diagnostic.html> . Consulté le : 07 07 2021
- [32] Thompson.A et al. «Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria» The lancet. 2018.
- [33] Gillain.N et al. «Bandes oligoclonales et index IgG interprété selon Reiber dans les maladies inflammatoires du système nerveux. Immunoanalyse & biologie spécialisée» vol. 21. The Lancet. 2006.
- [34] Sindic.C et al. «Vers la personnalisation des traitements,» n° 144, 2018.
- [35] Maillard.E, «Symptôme de la SEP» Edimark, vol. 66, 2006 .
- [36] Ayache et al. «Fatigue in multiple sclerosis - Insights into evaluation and management.» Neurophysiologie Clinique/Clinical. 2017.
- [37] Kurtzke. JF.«Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale.» Neurology 1983.
- [38] «Recommandation prise en charge de la poussée de SEP,» Disponible en ligne: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/sclerose-en-plaques-2712.html#prise-en-charge>. Consulté le le 19 07 2021
- [39] «RCP Aubagio».
- [40] Amit.B.O et al. «Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. Drugs.»Springer, 2014
- [41] Zheng.C et al. « Multiple Sclerosis Disease Modifying Therapy and the COVID 19 Pandemic: Implications on the Risk of Infection and Future Vaccination.» Springer. 2020.
- [42] «RCP Tecfidera».
- [43] Blair.H. A. «Dimethyl Fumarate: A Review in Relapsing Remitting» Springer 2019.
- [44] Michel.L et al. «Immunological mechanisms of treatments in multiple sclerosis.» Elsevier.2016.
- [45] Von Hehn. C et al. «Immune response to vaccines is maintained in patients treated with dimethyl fumarate.» Neurology. 2017.
- [46] Choubey.D et al. «Interferons in Autoimmune and Inflammatory Diseases: Regulation and Roles.» Journal of interféron et cytokine. 2011.
- [47] Brihaye.B et al. « Interférons : utilisation thérapeutique.» Elsevier. 2009.
- [48] Jakimovski.D et al.«Interferon β for Multiple Sclerosis.» Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2018.

- [49] Kieseier.B et al. «The Mechanism of Action of Interferon- β in Relapsing Multiple Sclerosis.» Springer. 2011.
- [50] Ting-Ting.L et al. « Expression of nerve growth factor and brain derived neurotrophic factor in astrocytomas.» *Oncology Letters*. 2017.
- [51] Schwild S.R et al., «Immune response to influenza vaccine is maintained in patients with multiple sclerosis receiving interferon beta-1a.» *Neurology*. 2004.
- [52] Kelly.H et al., «Safety and efficacy of COVID-19 vaccines in multiple sclerosis patients» *Journal of neuroimmunology* , 2021.
- [53] «RCP Copaxone».
- [54] Mandal.P et al. «Immunogenicity and predictors of response to a single dose trivalent seasonal influenza vaccine in multiple sclerosis patients receiving disease-modifying therapies,» *Wiley*, 2018.
- [55] Mandal.P, « Fingolimod: therapeutic mechanisms and ocular adverse effects.» Springer.2016.
- [56] Chun.J et al. «Mechanism of Action of Oral Fingolimod (FTY720) in Multiple Sclerosis Clinical» *Clinique Neuropharmacol*. 2010.
- [57] Cohen.J et al. «Mechanisms of Fingolimod’s Efficacy and Adverse Effects in Multiple Sclerosis» *Annales of Neurology*.2021.
- [58] Kappos.L et al. «Randomized trial of vaccination in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis» *Neurology*. 2015.
- [59] Bigaut.K et al.«Impact of Disease-Modifying Treatments of Multiple Sclerosis on Anti-SARS-CoV-2 Antibodies,» *The American Academy of Neurology*, 2021.
- [60] Achiron.A et. al. «Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with multiple sclerosis treated with high-efficacy disease-modifying therapies,» *Sage journal*, 2021.
- [61] Delbue.S et al.«Natalizumab treatment of multiple sclerosis: new insights» *Future medecine*. 2017.
- [62] «Tysabri,» Disponible en ligne: https://acthera.univ-lille.fr/co/Natalizumab__TYSABRIJ_.html .Consulté le 04 08 2021
- [63] Kaufman.M et al. «Natalizumab treatment shows no clinically meaningful effects on immunization responses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.» *Journal of neurological sciences*. 2014.
- [64] Swaminathan.A et al. «Keyhole limpet haemocyanin – a model antigen for human immunotoxicological studies.» *Wiley*. 2014.
- [65] «RCP Ocrevus».

- [66] Hauser.S et al. «Five years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis" *Neurology*. 2020.
- [67] «Ocrevus,» Disponible en ligne : https://acthera.univ-lille.fr/co/ocrelizumab__OCREVUS_.html consulté le 04/07/2021.
- [68] Bar.-Or.A et. al. «Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis The VELOCE study,» *Neurology*, 2020.
- [69] Zalbalza.A. et. al. «COVID-19 in multiple sclerosis patients: susceptibility, severityrisk factors and serological response,» *European journal of neurology* , 2020.
- [70] Khayat-Khoei.M et al. «Negative anti-SARS-CoV-2 S antibody response following Pfizer SARS-CoV-2 vaccination in a patient on ocrelizumab,» *Journal of Neurology*, 2021.
- [71] «RCP Elsep».
- [72] Fox.E.et al. «Mechanism of action of mitoxantrone.» *Neurology*2004 .
- [73] Olberg.H.et al. « Immunotherapies influence the influenza vaccination response in multiple sclerosis patients: an explorative study.» *Multiple sclerosis journal*. 2014.
- [74] «RCP Mavenclad».
- [75] Baker.D et al. «Potential mechanisms of action related to the efficacy and safety of cladribine.» *Multiple sclerosis and related disorders*. 2019.
- [76] S. Roy et al. «Analysis of influenza and Varicella Zoster virus vaccine antibody titers in patients with relapsing multiple sclerosis treated with Cladribine tablets,» *ECTRIM* , 2021.
- [77] Drulovic.J. et. al, «HUMORAL RESPONSE TO SARS-cov-2 AND COVID-19 VACCINES IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS TREATED WITH IMMUNE RECONSTITUTION THERAPIES,» *Multiple Sclerosis and Related Disorders* , 2021.
- [78] Gelibter.S. et. al. «COVID-19 with no antibody response in a multiple sclerosis patient treated with cladribine: Implication for vaccination program?» *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2021.
- [79] «RCP Lemtrada».
- [80] ANSM, «<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/alemtuzumab-lemtrada-restrictions-dutilisation-en-raison-deffets-indesirables-graves>,» [En ligne]. [Accès le 22 08 2021].
- [81] Evan.JR et. al., «Alemtuzumab for the treatment of multiple,» *Expert opinion on biological therapy*, 2018.
- [82] McCarty.et. al., «Immune competence after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis,» *Neurology* , 2013.

- [83] «Dossiers information coronavirus SARS-CoV et MERS CoV,» [En ligne]. Available: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov>. [Accès le 21 07 2021].
- [84] Jin.Y et al. « Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19» Viruses.2020.
- [85] Kumar.M et al. «Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19.» Springer.2020.
- [86] «Dossier COVID-19,» Disponible en ligne; <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/covid-19-presse>. Consulté le 21 07 2021
- [87] «Avis du haut conseil de santé publique concernant la transmission du COVID-19,» [Disponible en ligne: file:///C:/Users/I0466034/Downloads/hcspa20200723_sarcovactdesconsursatrapararo.pdf]. Consulté le 21 07 2021
- [88] Carter. L. et al.«Assay Techniques and Test Development for COVID-19 Diagnosis,» American Chemical Society. 2020.
- [89] «Options use of rapid antigen tests for COVID-19,» [En ligne]. Disponible en ligne: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Options-use-of-rapid-antigen-tests-for-COVID-19_0.pdf.. Consulté le 22 07 2021
- [90] Hartenian.E et al. «The molecular virology of coronaviruses.,» 2020.
- [91] Bonny.V et al.« COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease.» Le revue de medecine interne. 2020.
- [92] HAS, «Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV2 - HAS,» Disponible en ligne: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/actualisation_des_facteurs_de_risque_de_formes_graves_de_la_covid-19_et_des_reco_sur_la_strategie_de_priorisation_des_popula.pdf. Consulté le: 29 08 2021
- [93] Lauer.S. et al. « The incubation period of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application.» Annals of internal medecine. 2020.
- [94] Guan W.J et al. «Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China.» The new england journal of medecine. 2020.
- [95] «Comprendre le coronavirus,» Disponible en ligne: <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/comprendre-la-covid-19> . Consulté le 20 07 2021.
- [96] Wang. D. et al. « Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China.» JAMA. 2020.
- [97] Guang.C et al. «Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease» The journal of clinical investigation. 2020.

- [98] Bhatraju. Pavan.K et al. «Covid-19 in critically ill patients in the Seattle Region—Case Series.»The new england journal of medecine. 2020.
- [99] Huang C et al. « 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study.» The lancet. 2021.
- [100] «Global advice on COVID-19 for people with MS,» Disponible en ligne: <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2021/06/June-2021-MSIF-Global-advice-on-COVID-19-for-people-with-MS-FINAL.pdf>. Consulté le : 25 07 2021
- [101] Lamb. Y et al. « BNT162b2 mRNA COVID 19 Vaccine: First Approval.» Springer. 2021.
- [102] Dagan.N et al. «BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting.» The new england journal of medecine. 2021.
- [103] «Pfizer and BioNTech Confirm High Efficacy and No Serious Safety Concerns Through Up to Six Months Following Second Dose in Updated Topline Analysis of Landmark COVID-19 Vaccine Study,» Communiqué de presse, 1er avril 2021..
- [104] Haas. E.J. et al. « Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data,» The lancet. 2021.
- [105] P. H. England, « COVID-19 vaccine surveillance report - Week 20.,» 20 mai 2021.
- [106] Botton. J et al. « Estimation de l'impact de la vaccination chez les personnes âgées de 75 ans et plus sur le risque de formes graves de Covid-19 en France à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) – Premiers résultats. EPI-PHARE, 21 mai 2021» 2021.
- [107] Abu-Raddad.L et al.« Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants.,» New England Journal of Medecine. 2021.
- [108] Sheikh.A et al. «ARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness."The lancet. 2021.
- [109] FDA « Fact sheet for healthcare providers administering vaccine (vaccination providers). Emergency use authorization (EUA) of the Moderna COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19).,» 2020.
- [110] «RCP vaccin Moderna».
- [111] «RCP Comirnaty».
- [112] Jackson.L.A et al. «An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2» The new england journal of medecine. 2020.
- [113] E.J. Anderson et al. « Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults.» The new england journal of medecine.2021.

- [114] Nasreen.S et al. « Effectiveness of COVID-19 vaccines against variants of concern, Canada.» Preprint. 2021.
- [115] Soiza.R et al. « Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people» Oxford Academic. 2020.
- [116] «RCP COVID-19 Vaccine AstraZeneca, suspension injectable».
- [117] «Dossier thématique COVID-19 et vaccin,» Disponible en ligne: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-vaccins-autorises>. Consulté le 08 08 2021
- [118] Voysey. M et. al., «Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and in UK,» *The lancet* , 2021.
- [119] Vasileiou.E et al. « Effectiveness of First Dose of COVID-19 Vaccines Against Hospital Admissions in Scotland: National Prospective Cohort Study of 5.4 Million People.,» Preprint the *Lancet*, 2021.
- [120] «Astrazeneca,» Disponible en ligne: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/astrazeneca-us-vaccine-trial-met-primary-endpoint.html?s=09#!>. Consulté le 29 07 2021
- [121] Clinicaltrials.gov, «A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study in Adults to Determine the Safety, Efficacy, and Immunogenicity of AZD1222, a Non-replicating ChAdOx1 Vector Vaccine, for the Prevention of COVID-19.,» 2021.
- [122] Lopez Bernal. et al. «Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant,» *New England journal of medecine* , 2021.
- [123] Nasreen.S et. al. «Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant,» *Preprint*, 2021.
- [124] Thiruvengadam.R et. al. «Cellular Immune Responses are Preserved and May Contribute to Chadox1 ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine Effectiveness Against Infection Due to SARS-CoV-2 B·1·617·2 Delta Variant Despite Reduced Virus Neutralisation » *Preprint the lancet*, 2021.
- [125] «Haute autorité de santé,» Disponible en ligne: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3266653/fr/avis-n-2021-0032/ac/seesp-du-12-mai-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-aux-vaccins-a-adenovirus-suite-aux-nouvelles-donnees-disponibles-sur-la-balance-benefice/risque-par-tranche-d-age-dans-le-. Consulté le 29 07 2021
- [126] «ANSM,» Disponible en ligne : <https://ansm.sante.fr/actualites/vaccins-covid-19-lansm-publie-les-syntheses-du-comite-dexperts-sur-les-effets-thrombotiques>. Consulté le 29 07 2021
- [127] «RCP vaccin Janssen».

- [128] FDA, «Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting February 26, 2021 FDA Briefing Document Janssen Ad26.CO2.S Vaccine for the Prevention of COVID-19 <https://www.fda.gov/media/146217/download>» 2021.
- [129] «Dossier vaccination COVID-19,» 25 07 2021. Disponible en ligne : <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/publics-prioritaires-vaccin-covid-19>. Consulté le 22 08 2021
- [130] HAS, «Avis n° 2021.0047/AC/SEESP du 8 juillet 2021 du collège de la Haute,» 2021.
- [131] HAS, «Covid-19 : la HAS précise les populations éligibles à une dose de rappel de vaccin,» Disponible en ligne: . Available: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3283153/fr/covid-19-la-has-precise-les-populations-eligibles-a-une-dose-de-rappel-de-vaccin. Consulté le 29 08 2021
- [132] HAS, «Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2 - Vaccination des personnes ayant un antécédent de Covid-19 (MAJ le 6 juin 2021),» Disponible en ligne: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237271/en/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-vaccination-des-personnes-ayant-un-antecedent-de-covid-19. Consulté le 29 08 2021.
- [133] «Stratégie vaccination contre le COVID-19,» Disponible en ligne: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3235868/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-covid-19-vaccine-astrazeneca-dans-la-strategie. Consulté le 29 08 2021
- [134] «Recommandation MSIF Janvier 2021,» Disponible en ligne : <https://www.arsep.org/library/media/other/manifestations/2021/Covid/Recommandations-COVID-19-ARSEP-MSIF-13-Janvier-2021.pdf>. Consulté le 26 07 2021
- [135] «Registre national COVISEP,» Disponible en ligne: <https://www.fcrin4ms.org/fr/registre-national-covisep-0>. Consulté le 26 07 2021.
- [136] «Résultat des dernières données de la base COVISEP présenté lors des JNLF».
- [137] «Recommandation SEP et COVID,» Disponible en ligne: <https://sfsep.org/recommandations-sep-et-covid/>. Consulté le 26 07 2021
- [138] «SFSEP,» Disponible en ligne: Disponible en ligne: https://sfsep.org/wp-content/uploads/2020/09/Recommandations-COVID-19_SFSEP_200910.pdf. Consulté le 25 07 2021].
- [139] «Recommandation vaccins COVID-19,» Disponible en ligne: <https://sfsep.org/wp-content/uploads/2021/06/200616-NL7-Recos-Vaccins-COVID-SFSEP.pdf>. Consulté le 25 07 2021
- [140] «Vaccination info service,» . Disponible en ligne : <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-sociologiques/Controverses/Sclerose-en-plaques>. Consulté le 29 07 2021

- [141] «Ouest france,» Disponible en ligne: . Available: <https://www.ouest-france.fr/sante/virus/coronavirus/covid-19-plusieurs-indicateurs-en-hausse-l-intention-de-se-faire-vacciner-progresse-7169116>. [Accès le 03 08 2021].
- [142] D. Filippo.M. et al. «mRNA COVID-19 vaccines do not increase the short-term risk of clinical relapses in multiple sclerosis,» *Journal Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021.
- [143] «Epidémiologie et formes de la maladie,» Disponible en ligne : <https://professionnels.roche.fr/therapeutic-areas/sclerose-en-plaques/pour-vous/banque-de-ressources/epidemiologie.html>. Consulté le 28 07 2021
- [144] Omraninava.M et al. «Association between IL7 Receptor Alpha (IL7ra) gene rs6897932 polymorphism and the risk of Multiple Sclerosis: A meta-regression and meta-analysis» Elsevier. 2021.
- [145] «Les différentes formes de SEP,» [En ligne]. Disponible en ligne: <https://scleroseenplaques.ca/a-propos-de-la-sp/formes> . Consulté le 06 07 2021
- [146] «Avis du haut conseil de sante publique relatif à l'actualisation de la liste des facteurs de risque de forme grave de Covid-19 20 octobre 2020,» Disponible en ligne : C:/Users/I0466034/Downloads/hcspa20201029_coacdelalidefaderidefogr.pdf . Consulté le 20 07 2021
- [147] Diab.A et al. « COVID-19 pathophysiology and pharmacology: what do we know and how did Canadians respond? A review of Health Canada authorized clinical vaccine and drug trials.,» 2021.
- [148] «Chiffre Stéthos (2021)».
- [149] Noseworthy.J.H et. al. MULTIPLE SCLEROSIS, *The new england journal of medecine* , 2000.
- [150] Université de Lille «Acthera université de Lille,» Disponible en ligne: https://acthera.univ-lille.fr/co/Alemtuzumab__LEMTRADAJ__1.html. Consulté le 22 08 2021
- [151] Cohen.J.A e. al. « Mechanisms of Fingolimod's Efficacy and Adverse Effects in Multiple Sclerosis.,» *Annales of Neurology*, 2011.

Annexe

Annexe 1 :

Tableau I - Définitions des formes sévères de COVID-19

Définition des <i>Centers for Disease Control and Prevention (CDC)</i>
<ul style="list-style-type: none">• SpO2 < 94 % à l'air ambiant au niveau de la mer, PaO2/FiO2 < 300 mmHg, fréquence respiratoire > 30 respirations/minute, ou infiltrats pulmonaires > 50 % ;• Insuffisance respiratoire ;• Choc septique ;• Dysfonctionnement de plusieurs organes ;• Décès.
Définition de la <i>Food and Drug Administration (FDA)</i>
<ul style="list-style-type: none">• SpO2 < 93 % à l'air ambiant au niveau de la mer ou PaO2/FiO2 < 300 mmHg, fréquence respiratoire > 30 respirations/minute, fréquence cardiaque > 125 battements par minute ;• Insuffisance respiratoire (définie comme nécessitant de l'oxygène à haut débit, une ventilation non invasive, une ventilation mécanique ou une ECMO) ;• Signes de choc (PAS < 90 mmHg, PAD < 60 mmHg, ou nécessitant des vasopresseurs).• Dysfonctionnement rénal, hépatique ou neurologique aigu important ;• Admission dans une unité de soins intensifs ;• Décès.

Annexe 2 :

Ce questionnaire est anonyme et confidentiel. Les questions composant ce questionnaire contribueront à la réalisation d'une étude pour ma thèse d'exercice de pharmacie portant sur la sclérose en plaques et la vaccination contre la COVID-19. En répondant à ce questionnaire, vous autorisez la collecte et l'analyse des données.

Questionnaire sclérose en plaques et vaccination :

1. Sclérose en plaques

Vous êtes :

- Homme
- Femme

Vous avez entre :

- 18 et 24 ans
- 25 et 34 ans
- 35 et 44 ans
- 45 et 55 ans

- 55 et 64 ans
- Plus de 65 ans

Votre âge au moment du diagnostic : réponse libre

Quel est votre type de sclérose en plaques ?

- Forme rémittente – récurrente
- Forme secondairement progressive sans poussées
- Forme secondairement progressive avec poussés
- Forme progressive primaire

Quel est votre traitement de fond :

- AVONEX ®
- BETAFERON ®
- EXTRAVIA ®
- REBIF ®
- COPAXONE ®
- AUBAGIO ®
- TECFIDERA ®
- GILENYA ®
- TYSABRI ®
- ELSEP ®
- OCREVUS ®
- Aucun
- Autres :réponse libre

Vous faites-vous vacciner contre la grippe saisonnière ?

- Oui
- Non Quel en est le motif ? réponse libre

2. Vaccination contre la COVID-19

Êtes-vous atteints d'une autre maladie chronique ? (Plusieurs réponses possibles)

- Diabète
- Obésité
- Pathologie cardiaque
- Pathologie pulmonaire
- Pathologie rénale
- Hypertension artérielle
- Cancer en cours de traitement
- Cancer en rémission
- Autres maladies auto-immunes

Sentez-vous être plus vulnérable face à la pandémie à COVID-19 ?

- Oui Pourquoi ? *réponse libre*
- Non

Votre prise en charge médicamenteuse et/ou soins supports a-t-elle été impactée par la pandémie ? Si oui comment ? *réponse libre*

Considérez-vous êtes bien informé sur les spécificités associées à la vaccination de patients atteints de sclérose en plaques ?

- Oui
- Non

Quelles informations souhaiteriez-vous avoir en lien avec votre sclérose en plaques et la vaccination contre la COVID-19 ? *réponse libre*

Quel serait votre interlocuteur privilégié pour parler de votre vaccination contre la COVID-19 ?

- Médecin généraliste
- Neurologue
- Pharmacien
- Infirmier
- Kinésithérapeute
- Autres professionnels de santé : *réponse libre*

Quels risques identifiez-vous à vous faire vacciner contre la COVID-19 en lien avec votre sclérose en plaques ? (*Plusieurs réponses possibles*)

- Diminution de l'efficacité vaccinale
- Inefficacité du vaccin
- Risque augmenté d'effets indésirables
- Risque de décompenser votre sclérose en plaques
- Risque de développer la COVID-19 à la suite de la vaccination
- Risque de développer une autre maladie auto-immune
- Absence de risque

Quels avantages identifiez-vous à vous faire vacciner contre la COVID-19 ? (*Plusieurs réponses possibles*)

- Immunisation contre la COVID-19
- Ne pas développer une forme grave de la COVID-19
- Pas de risque d'infecter votre entourage
- Retour à une vie normale
- Aucun avantage

Sous réserve de l'avis de votre médecin, serez-vous prêt à vous faire vacciner contre la COVID-19 ?

- Oui
- Non

Si non, pourquoi ? *réponse libre*

AUTEUR : MARTINEZ Manon

TITRE : SCLEROSE EN PLAQUES ET VACCINATION CONTRE LA COVID-19

RESUME :

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune caractérisée par une démyélinisation au niveau du système nerveux central. Cette pathologie induit des retentissements cliniques pouvant prendre différents symptômes en fonction de la zone du système nerveux central atteinte. A ce jour, il n'existe pas de traitements curatifs contre la sclérose en plaques mais des traitements de fond permettent de retarder l'évolution de la pathologie. Dans le contexte actuel de pandémie à COVID-19 et avec l'avancée de la vaccination en France, il paraissait intéressant d'étudier le maintien de l'efficacité vaccinale en fonction des traitements. Au-delà de l'aspect scientifique, nous souhaitons identifier les facteurs susceptibles d'influencer l'intention de vaccination contre la COVID-19 des patients atteints de sclérose en plaques ? Pour répondre à cette question, nous avons réalisé une étude auprès de personnes atteintes de sclérose en plaques afin d'identifier les facteurs influençant leurs intentions de vaccination contre la COVID-19.

TITLE : MULTIPLE SCLEROSIS AND COVID-19 VACCINATION

ABSTRACT:

Multiple sclerosis is an autoimmune disease characterized by demyelination in the central nervous system. This pathology induces clinical retention which can lead to different symptoms depending on the area of the central nervous system affected. Now, there are no curative treatments against multiple sclerosis, but treatments delay the progression of the pathology. In the current context of the COVID-19 pandemic and with the advance of vaccination in France, it seemed interesting to study the maintenance of vaccine efficacy depending on the treatments. Beyond the scientific aspect, we wanted to identify the factors likely to influence the intention of vaccination against COVID-19 of patients with multiple sclerosis? To answer this question, we carried out an investigation with people with multiple sclerosis to identify factors influencing their COVID-19 vaccination intentions.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

MOTS-CLES : Sclérose en plaques ; Traitements ; COVID-19 ; Vaccination ; Etude quantitative

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

35 CHEMIN DES MARAICHERS

31062 TOULOUSE CEDEX 9

Directeur de thèse : COLACIOS Céline *et* MARTY Christine