

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2008

N° 41

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en médecine générale

Par

Frédéric Oiry

né le 7 août 1971, à Nantes (44)

Présentée et soutenue publiquement le 25 novembre 2008

**Connaissance de la recommandation sur la vaccination par Gardasil®
et facteurs influençant le niveau de connaissance :
enquête auprès de 490 médecins généralistes de Loire Atlantique**

Président de jury : Monsieur le Professeur P. Lopès

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur C. Rat

Membres du jury : Monsieur le Professeur B. Planchon

Monsieur le Professeur R. Senand

La découverte des virus impliqués dans les cancers génitaux remonte au début des années 80. Deux nouveaux papillomavirus, baptisés génotypes 16 et 18, furent identifiés par l'équipe du Professeur Harald zur Hausen, sur des biopsies de cancers du col de l'utérus, de la vulve et du pénis. Ces découvertes furent publiées en 1983 et 1984 [14, 28]. Grâce aux sondes moléculaires développées par l'équipe, d'autres génotypes furent également identifiés à travers le monde. Pour ces travaux, le Professeur Harald zur Hausen vient de recevoir le Prix Nobel de médecine 2008.

TABLE DES MATIERES

Table des abréviations.....	4
Introduction.....	6
Première partie : rappels.....	8
I. Les papillomavirus.....	9
II. Les infections à papillomavirus	11
1. Généralités	11
2. Pathologies bénignes	11
3. Pathologies malignes	12
4. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus	14
III. La vaccination contre les papillomavirus – Le Gardasil®	16
IV. Les recommandations professionnelles	18
1. Premiers constats.....	18
2. La recherche de la meilleure décision.....	18
3. Les recommandations professionnelles.....	20
V. Les facteurs d'appropriation des recommandations.....	22
1. Les facteurs liés au médecin	22
2. Les facteurs liés à la recommandation.....	22
3. La diffusion des recommandations [26].....	23
Deuxième partie : l'étude.....	25
I. Contexte et objectifs de cette étude	26
II. Méthode.....	27
1. Choix d'une étude par questionnaire	27
2. Inclusion dans l'étude	27
3. Le questionnaire.....	28
4. Exploitation des résultats.....	30
III. Résultats.....	31

1. Participation	31
2. Caractéristiques démographiques des médecins interrogés.....	31
3. Connaissance de la recommandation	33
4. Scores des questionnaires.....	38
5. Facteurs liés au niveau de connaissance de la recommandation	39
6. Qui sont les lecteurs de la recommandation sur le Gardasil® ?.....	44
7. Comment les généralistes perçoivent-ils le vaccin ?	45
8. Comment les généralistes utilisent-ils et perçoivent-ils les recommandations de l'HAS ?.....	46
IV. Discussion.....	47
1. Sur la méthode	47
2. Sur les résultats	48
3. Les limites de cette étude	62
Conclusion	63
Bibliographie.....	64
Table des illustrations.....	68
Annexes	69
I. Classifications histocytologiques des lésions du col de l'utérus	70
II. Copies d'écran du logiciel LimeSurvey	71
III. Courrier et questionnaire adressé aux médecins	77
IV. Fiche « Bon Usage du Médicament » : Gardasil®	83

TABLE DES ABREVIATIONS

afssaps	: agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES	: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ASC	: Atypical Squamous Cells
ASC-H	: Atypical Squamous Cells cannot exclude HGSIL
ASC-US	: Atypical Squamous Cells of Undetermined Signification
ASMR	: Amélioration du Service Médical Rendu
BUM	: Bon Usage du Médicament
CEPS	: Comité Economique des Produits de Santé
CIN	: Cervical Intraepithelial Neoplasia (néoplasie cervicale intraépithéliale)
CIS	: Carcinome In Situ
CNGOF	: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
DMG	: Département de Médecine Générale
DREES	: Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques
EBM	: Evidence-Based Medicine (médecine fondée sur les preuves)
EMA	: European MEDical Agency
EPAR	: European Public Assessment Report (rapport européen publique d'évaluation)
EPP	: Evaluation des Pratiques Professionnelles
FMC	: Formation Médicale Continue
HAS	: Haute Autorité de Santé
HGSIL	: High Grade Squamous Intraepithelial Lesions
HPV	: Human PapillomaVirus (papillomavirus)
IRDES	: Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé
IST	: Infection Sexuellement Transmissible

IVG	: Interruption Volontaire de Grossesse
LGSIL	: Low Grade Squamous Intraepithelial Lesions
MEP	: Médecin à Exercice Particulier
MGT	: Médecins Généralistes Traditionnels
MOP	: Médecin ayant une Orientation Particulière
ORS	: Observatoire Régional de la Santé
PGR	: Plan de Gestion de Risque
RM	: Recommandation Médicale
SIL	: Squamous Intraepithelial Lesions
SMR	: Service Médical Rendu
SP	: Score Pratique
ST	: Score Total
URCAM	: Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie
URML	: Union Régionale des Médecins Libéraux
VLP	: Virus-Like Particles
WONCA	: World organization of national colleges, academies and academic associations of general practitioners/family physicians, <i>ou</i> world organization of family doctors

Le vaccin anti-papillomavirus humain (HPV) Gardasil® est disponible sur le marché français depuis le 23 novembre 2006 [2]. La Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a émis son avis sur le vaccin le 18 avril 2007 [34]. Il a ensuite été inscrit à la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables (au taux de 65%) et à la liste des spécialités agréées aux collectivités, par arrêtés du 5 juillet 2007 [43, 44]. Enfin, le Collège de l'HAS a adopté la recommandation sur les vaccins préventifs de l'infection par papillomavirus le 17 avril 2008 [37].

Simultanément, la diffusion de ce nouveau vaccin a été soutenue, en parallèle des dispositifs d'information habituellement déployés auprès des prescripteurs, par une campagne promotionnelle intense dans les média généralistes (presse féminine, radio, télévision et cinéma). C'est un fait rare en France lorsqu'il s'agit d'un médicament délivré sur prescription médicale, mais dans la législation européenne interdisant leur publicité directe au grand public, les vaccins font exception (2001/83/CE, article 88, alinéa 4) [45].

Voici la retranscription d'un des spots diffusés à la télévision. Il est encore visible sur le site d'information (de promotion ?) www.gardasil.fr :

« Protéger sa fille, se préoccuper de son avenir, c'est ce qu'il y a de plus naturel pour une mère. »

Aujourd'hui avec le vaccin Gardasil®, vous pouvez mieux la protéger contre certains virus responsables du cancer du col de l'utérus. »

(Sur l'image d'une mère aux gestes tendres pour sa fille, se met à défiler en petits caractères le message suivant : « Le vaccin ne prévient que 70% des cancers du col de l'utérus »)

« Ces virus sont transmis par contact sexuel et peuvent toucher la plupart des femmes dès l'adolescence. C'est pourquoi la vaccination est recommandée et remboursée pour les jeunes filles de 14 ans et pour celles de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapport sexuel ou au plus tard l'année suivant le début de la vie sexuelle. »

(Un nouveau message défile à l'écran informant qu' « A partir de 25 ans, toute femme ayant eu des rapports sexuels doit faire des frottis (recommandation ANAES) »)

« Le vaccin Gardasil® peut prévenir 70% des cancers du col de l'utérus, mais il reste indispensable de faire des frottis de dépistage réguliers. »

Le spot s'achève sur l'écran :



Tandis que la voix off termine par :

« Parlez-en à votre médecin, c'est important. »

Plutôt que d'en parler à mon médecin, j'ai choisi d'interroger les généralistes exerçant dans mon département pour évaluer leurs connaissances de la recommandation émise par l'HAS sur cette vaccination. Le présent travail rend compte de ces connaissances.

La première partie de ce document fait un rappel synthétique d'une part des connaissances sur les papillomavirus, sur les pathologies gynécologiques dans lesquelles ils sont impliqués et en prévention desquelles la vaccination a été développée, et sur le vaccin Gardasil® ; et d'autre part sur le rôle des textes de recommandations professionnelles et sur les facteurs identifiés comme influençant leur acquisition par les médecins.

La deuxième partie rapporte mon travail personnel : il s'agit d'une étude à laquelle ont participé quatre cent quatre-vingt-dix médecins généralistes libéraux de Loire Atlantique. Je leur ai adressé un questionnaire qui les interrogeait sur la recommandation se rapportant au Gardasil® et sur certains aspects de leur pratique afin d'identifier quelques facteurs reconnus comme influençant l'acquisition d'une recommandation.

RAPPELS

- LES PAPILLOMAVIRUS
- LES INFECTIONS A PAPILLOMAVIRUS
- LE VACCIN GARDASIL®

- LES RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES
- LES FACTEURS D'APPROPRIATION DES RECOMMANDATIONS

I. PAPILLOMAVIRUS

Les papillomavirus sont des virus nus à capside icosaédrique mesurant 45 à 55 nm. Ils constituent par eux-mêmes la famille phylogénétique des papillomaviridae qui rassemble à ce jour environ 200 génotypes différents et 118 ont été totalement séquencés. Leur génome est fait d'un brin d'ADN bicaténaire circulaire comptant environ 8000 paires de bases. Un seul brin est codant pour la totalité des protéines virales produites. Le séquençage des papillomavirus a permis d'identifier trois régions génomiques. La première code pour la synthèse des protéines structurales L1 et L2, constitutives de la capside. Ces deux protéines sont communes à tous les génotypes, et la protéine L1, la mieux conservée parmi les génotypes, est à la base de leur classification¹ [19]. La seconde code pour la production de protéines non structurales (dont les noms sont préfixés par la lettre E suivie d'un numéro d'ordre) ; elles sont responsables des mécanismes de multiplication virale dans les cellules hôtes. Leur nombre et leur séquence varient selon les génotypes. La troisième est non codante, et joue un rôle promoteur et régulateur dans l'expression des gènes viraux.

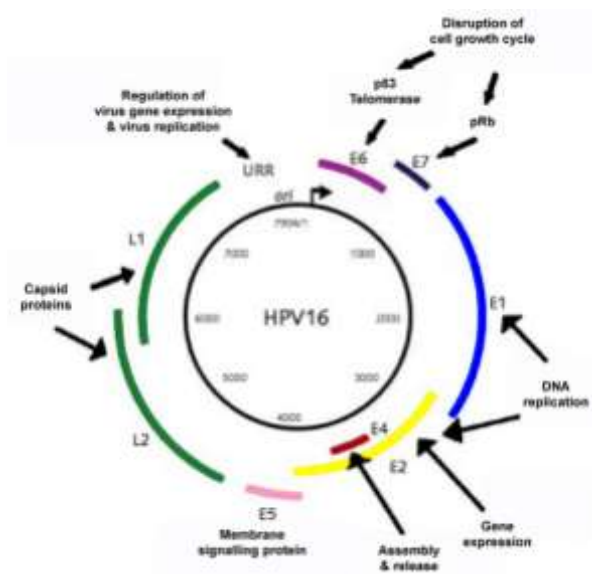


FIGURE 1: SEQUENCES DU GENOME DE L'HPV 16

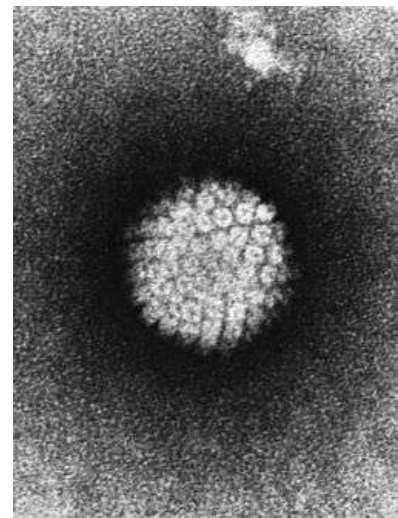


FIGURE 2: HPV 16 VU EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

Une autre classification distingue les virus dits à bas risque de ceux dits à haut risque selon leur potentiel oncogène. L'oncogénicité des papillomavirus à haut risque réside dans le pouvoir transformant des protéines E6 et E7 : E6, en se liant à la protéine p53, inhibe l'apoptose, et ainsi immortalise les cellules hôtes ; et E7 en se liant à la protéine pRB (protéine régulatrice de la division

¹ Deux virus sont des **génotypes** différents lorsque leur séquence de la protéine L1 diffère de plus de 10%. Entre 2 et 10% de dissimilitude ils sont distingués en **sous-types**. Lorsqu'il existe moins de 2% de variation, ils sont dits **variants**.

cellulaire) en accélère la dégradation, libérant les mitoses d'un frein essentiel ; elle favorise donc la prolifération cellulaire. Les protéines E6 et E7 des virus à bas risque n'ont pas ces propriétés.

Les papillomavirus sont spécifiques et ubiquitaires des épithéliums cutanéomuqueux. Le cycle viral s'est adapté aux stades de différenciation de ces épithéliums. Le virus infecte les cellules basales à la faveur d'une brèche dans l'épithélium. Il s'attache à la cellule hôte par le biais d'interactions aspécifiques entre les protéines de sa capsid e et des récepteurs cellulaires, il s'internalise et se maintient quiescent pendant les différentes étapes de maturation de l'épithélium. La multiplication du génome viral et la production de virions interviennent dans les cellules les plus différenciées, d'où ils sont relargués en surface de l'épithélium. L'infection confère une faible immunité naturelle cellulaire et humorale spécifique de type. Cette dernière est médiée par des anticorps neutralisants dirigés contre des épitopes de la protéine de capsid e L1. Mais la séroconversion n'est pas systématique, ce qui explique les réinfections par un même génotype.

Les infections multiples sont fréquentes, et même très fréquentes chez les sujets immunodéprimés. Il est reconnu qu'une infection par un génotype favorise les co-infections par d'autres types.

La majorité des infections est transitoire et régresse en moyenne en 12 mois. Le virus est progressivement éliminé de l'épithélium. Ce phénomène est appelé clairance. La clairance est plus efficace et rapide pour les génotypes à bas risque (en 3 à 6 mois) que pour ceux à haut risque (12 à 16 mois). La clairance est fortement dépendante du terrain immunitaire du sujet infecté : les patients immunodéficients ont une capacité de clairance diminuée.

II. LES INFECTIONS A PAPILLOMAVIRUS

1. GENERALITES

Quatre-vingt douze génotypes pathogènes pour l'espèce humaine sont bien connus, et quarante sont responsables d'infections des muqueuses anogénitales. Je ne parlerai que de ceux-là et développerai plus particulièrement les pathologies gynécologiques qu'ils induisent et en prévention desquelles le vaccin Gardasil® est destiné.

Ces virus se transmettent essentiellement par contacts génitaux au cours des rapports sexuels (avec ou sans pénétration), mais aussi par contacts oro-génitaux et cutanés (ce qui explique que le préservatif n'a qu'une efficacité partielle dans la prévention de la transmission interhumaine [66]). Leur contagiosité est très élevée (le risque de contamination au cours d'un rapport avec un partenaire infecté est évalué à 70%), faisant des papillomavirus la première cause virale d'infection sexuellement transmissible (IST) devant l'herpès. On estime qu'environ 70% des femmes sont exposées au virus au moins une fois dans leur vie. La prévalence des papillomavirus dans la population générale varie, suivant les séries, entre 10 et 40% [15]. L'infection survient précocement après le début de la vie sexuelle, souvent dès les premiers rapports, sa prévalence est maximale chez les femmes âgées de 20 à 25 ans et diminue autour de 10% après 30 ans et 5% après 50 ans. L'infection est donc typique du sujet jeune débutant sa vie sexuelle, mais elle n'épargne aucune tranche d'âge.

Comme nous l'avons vu précédemment, les papillomavirus peuvent être classés en fonction de leur oncogénicité. Le tableau suivant liste les génotypes à tropisme génital en fonction de ce potentiel :

Papillomavirus dits à	Génotypes
Bas risque	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81
Potentiellement haut risque	26, 53, 66
Haut risque	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82
Risque indéterminé	34, 55, 57, 83

Ce classement nous conduit à distinguer les pathologies bénignes des pathologies malignes dont ils sont responsables.

2. PATHOLOGIES BENIGNES

Les papillomavirus à bas risque sont responsables des verrues génitales et anales, lésions très fréquentes qui touchent à égalité hommes et femmes. En France, les génotypes 6 et 11 sont impliqués dans 83% des lésions [9]. La fréquence de cette pathologie a fait l'objet d'une étude prospective menée auprès d'un panel de gynécologues [52] : l'auteur estime à 47 755 le nombre de femmes ayant consulté pour des condylomes vénériens. Ceci correspond, pour la population des

femmes âgées de 15 à 65 ans, à une incidence de 176,4 pour 100 000 pour les primo-manifestations et de 47,9 pour 100 000 pour les récurrences. Rapportée à l'ensemble des femmes, l'incidence est de 114 pour 100 000 ; elle rejoint celle mesurée au Royaume-Uni. 95% des femmes atteintes ont moins de 50 ans et le taux d'incidence le plus élevé est observé dans la tranche des femmes âgées de 20 à 24 ans. Ces données ne sont qu'un reflet partiel de la réalité, car il n'existe pas d'évaluation épidémiologique équivalente chez l'homme.

Les lésions évoluent spontanément vers un accroissement en taille et en nombre, et les régressions sont rares. Le taux de récidives après traitement (physique ou chimique) est élevé, de l'ordre de 30%.

3. PATHOLOGIES MALIGNES

Quant aux papillomavirus à haut risque, ils sont responsables de lésions précancéreuses et cancéreuses. Ils sont proportionnellement plus fréquents que les génotypes à bas risque. Leur présence est la condition nécessaire au développement des lésions malignes du col de l'utérus et ils sont impliqués dans en moyenne 40% des cancers de la vulve, du vagin et du pénis, ainsi que dans 90% des cancers du canal anal. L'infection par les papillomavirus est donc la première cause des cancers anogénitaux [55]. Les génotypes 16 et 18 sont responsables à eux seuls de 70% des lésions dans le monde. En France, leur prévalence est de 64% dans les lésions précancéreuses de haut grade (CIN 2/3) [61] et de 82% dans le cancer invasif du col de l'utérus [60].

Les lésions dégénératives du col de l'utérus touchent l'épithélium malpighien dans 85 à 90% des cas (les autres atteintes concernent l'épithélium glandulaire). Depuis l'infection de l'épithélium cervical par les papillomavirus jusqu'à la constitution d'un carcinome épidermoïde invasif, il existe un continuum de lésions de gravité croissante caractérisées par leur aspect histocytologique (leur classification est détaillée en annexe 1). Les études de suivi ont permis de démontrer d'une part qu'une filiation existe entre les lésions précancéreuses et le carcinome, et d'autre part que l'évolution spontanée des lésions vers une régression ou une progression dépend de leur grade histologique. Ces données sont illustrées ci-après par deux documents : un schéma représentant l'histoire naturelle de l'infection par les papillomavirus à haut risque et un tableau dans lequel sont mentionnées les probabilités d'évolution des lésions cervicales en fonction de leur gravité (d'après [54]).

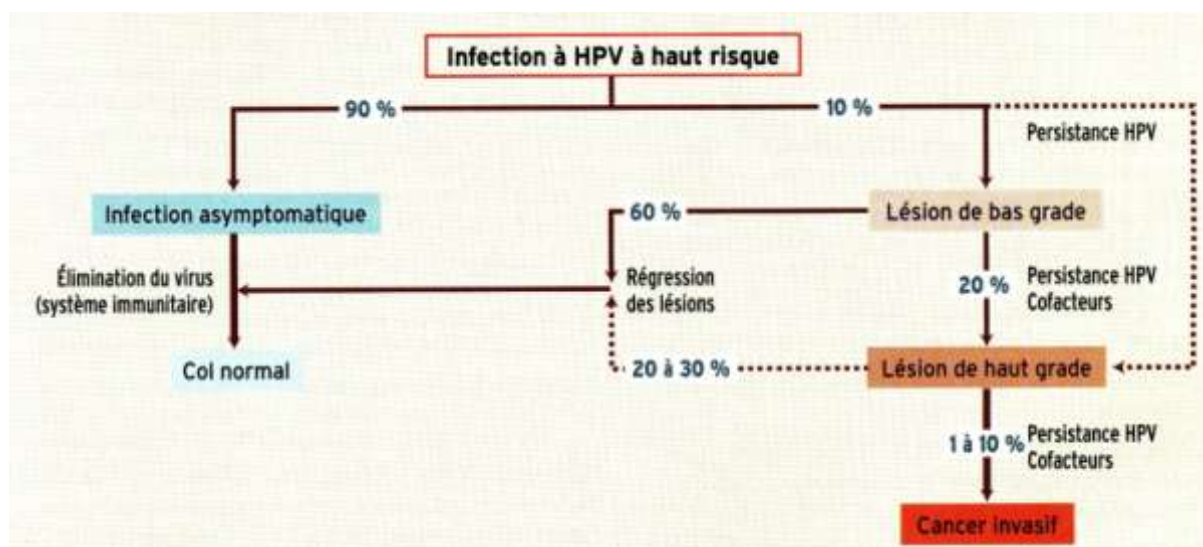


FIGURE 3: HISTOIRE NATURELLE DES INFECTIONS PAR LES PAPILOMAVIRUS

Potentiel évolutif de chaque lésion :

	Lésions de bas grade			Lésions de haut grade		
	ASC-US (%)	LGSIL (%)	CIN 1 (%)	HGSIL (%)	CIN 2 (%)	CIN 3 (%)
Régression	68	47	57	35	43	32
Persistance	25	32	32	40	35	< 56
Progression vers un CIN 3	7*	21*	11	23*	22	-
Progression vers un carcinome invasif	0,25*	0,15*	1	1,44*	5	>12

CIN : Cervical Intraepithelial neoplasia (néoplasie cervicale intraépithéliale)

ASC-US : Atypical squamous cells of undetermined significance (atypies de cellules malpighiennes de signification indéterminée)

LGSIL : Low Grade Squamous Intraepithelial lesions (lésions intraépithéliales de bas grade)

HGSIL : High Grade Squamous Intraepithelial lesions (lésions intraépithéliales de haut grade)

* : probabilité d'évolution à vingt-quatre mois

Comme je l'ai précisé précédemment, l'évolution vers la régression d'une lésion induite par le papillomavirus dépend de la capacité de l'épithélium à éliminer le virus (clairance). A l'inverse, la progression d'une lésion tiendrait à la persistance d'un génotype à haut risque au niveau de la muqueuse. Cette persistance serait même une condition nécessaire au développement de lésions de haut grade et invasives (100% de persistance pour HSIL et les carcinomes), mais non suffisante (seulement 5% des femmes infectées par le génotype 16 – le plus persistant – développeront un carcinome). Les raisons de cette persistance sont mal connues. Elle témoigne d'un échappement immunitaire individuel propice au développement et à la progression des lésions. Trois catégories de facteurs prédictifs de persistance ont été identifiées [21]:

♦ Les facteurs viraux :

- Certains génotypes à haut risque sont prédictifs d'un développement tumoral : l'HPV 16 et ses variants sont retrouvés dans la moitié des lésions tumorales où ils sont plus persistants que les autres.
- Une charge virale élevée est un facteur péjoratif.
- L'intégration du génome viral au génome cellulaire en est un également (quoique cette intégration ait été mise en évidence également sur des frottis normaux). Elle est annonciatrice d'une aggravation des lésions.
- L'expression d'ARNm des oncoprotéines E6 et E7, qui traduit une activité oncogénique.

♦ Les facteurs liés à l'hôte

- Une susceptibilité génétique.
- Un déficit immunitaire, qu'il soit constitutionnel ou acquis. La réponse immunitaire de l'hôte à l'infection joue un rôle majeur dans les mécanismes de clairance/persistence. La prévalence des génotypes à haut risque ainsi que celle du cancer du col sont plus élevées chez les patientes immunodéprimées.
- La persistance augmente avec l'âge des patientes. La clairance virale diminue significativement au-delà de 30 ans.
- La grossesse, comme situation induisant une immunodépression relative, favorise le développement des lésions. La multiparité en accroît le risque.

♦ Les facteurs environnementaux

- Le tabagisme (le risque relatif de carcinome cervical est multiplié par 7 chez les femmes fumant plus de 20 cigarettes par jour).
- La prise prolongée d'oestrogénostatifs (supérieure à 5 ans).
- Les co-infections, notamment à Herpes simplex 2 et à Chlamydia.
- Des déficits nutritionnels sont également cités comme facteurs de risque dans la carcinogenèse cervicale, mais avec des niveaux de preuve moindres. De nombreux facteurs sont souvent intriqués dans les mécanismes de carcinogenèse.

Les comportements sexuels (précocité des premiers rapports, multiplicité des partenaires) sont plus des facteurs d'exposition aux infections par les virus que de persistance.

Au cours de l'évolution naturelle des lésions précancéreuses vers le carcinome, les stades CIN 1/2 sont facultatifs, alors que le passage par un CIN 3 est obligatoire. Il se passe 10 à 20 ans entre les premiers signes d'infection et le développement d'un cancer invasif.

4. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS

Le cancer du col de l'utérus est un problème mondial. C'est en fréquence le deuxième cancer féminin (plus de 500 000 cas estimés en 2005) et la première cause de mortalité féminine par cancer

(260 000 décès). Sa répartition dans le monde est très inégalitaire, aux dépens des pays sous-développés qui cumulent 83% des nouveaux cas.

En France, c'est le huitième cancer féminin par son incidence (3 068 nouveaux cas estimés en 2005) mais le deuxième chez la femme jeune (avant 45 ans). C'est le quinzième plus meurtrier : il cause environ 1 000 décès chaque année. Néanmoins, les connaissances accumulées sur la carcinogenèse, la codification d'une part du dépistage par frottis et d'autre part de la conduite à tenir face à une anomalie du frottis en font un cancer évitable : ainsi son incidence n'a cessé de baisser (-3% par an) depuis 20 ans.

L'incidence du cancer est fortement dépendante de l'âge. On observe deux pics : l'un à 40 ans et l'autre au-delà de 80 ans.

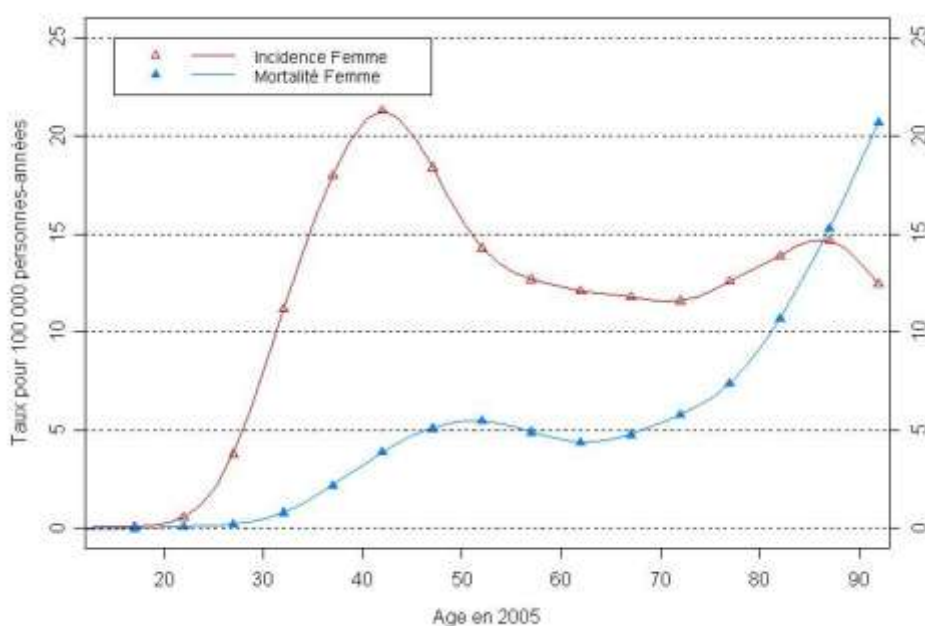


FIGURE 4: TAUX D'INCIDENCE ET DE MORTALITE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS EN FONCTION DE L'AGE

C'est donc un cancer de la femme jeune : en effet, 70% des nouveaux cas et 50% des décès surviennent avant l'âge de 65 ans.

Le dépistage des anomalies du col de l'utérus repose sur la réalisation d'un frottis cervico-utérin tous les 3 ans entre 25 et 65 ans, après deux examens normaux à un an d'intervalle. Ce dépistage est laissé à l'initiative des femmes et à la vigilance des médecins qui les suivent. Il n'existe pas de dépistage organisé en dehors d'expériences menées dans cinq départements depuis le début des années 90. Le taux de couverture globale de la population des femmes concernées par le dépistage est à ce jour d'à peine 60%. Certaines femmes ont un nombre de frottis supérieur à celui recommandé alors que d'autres en ont insuffisamment voire aucun : après 50 ans notamment, moins d'une femme sur deux bénéficie de cet examen [24].

D'après une estimation portant sur l'année 2004, sur 6 millions de frottis réalisés, 222 350 étaient anormaux. Près de 40 000 femmes présentaient une lésion précancéreuse et 60% de ces lésions étaient de haut grade (CIN 2/3) [13]. Cette même année on comptait 3116 nouveaux cas de cancer et 1070 décès.

III. LA VACCINATION CONTRE LES PAPILLOMAVIRUS – LE GARDASIL®

La découverte de l'étiologie virale des cancers anogénitaux, de leurs précurseurs et des lésions végétantes bénignes a logiquement conduit à la recherche d'un vaccin prophylactique contre les papillomavirus. Cette recherche a été grandement compliquée par le fait qu'il est difficile de cultiver et d'isoler le virus, son cycle dépendant strictement du stade de différenciation cellulaire au sein des épithéliums, excluant de ce fait la production d'un vaccin vivant atténué. Les progrès du génie génétique ont permis de produire des particules virales synthétiques ou *Virus-Like Particles* (VLP) de morphologie très voisine de celle du virus natif, grâce à la propriété d'auto assemblage spontané de la protéine L1 de la capside. L'isolement et la purification des VLP, la démonstration de leur affinité avec les anticorps neutralisants de sérums d'individus infectés par la souche native ont ouvert la perspective du développement d'un vaccin [64].

Les vaccins contre les papillomavirus contiennent donc des VLP issus des génotypes contre lesquels ils assurent le développement d'une immunité protectrice. Ces vaccins ne comportent donc aucun matériel génétique des papillomavirus susceptible d'induire des lésions. Le vaccin Gardasil® est quadrivalent (ou tétravalent), car il contient les VLP de quatre génotypes viraux : ceux des génotypes 6 et 11 à bas risque en prévention des condylomes anogénitaux et ceux des génotypes 16 et 18 à haut risque en prévention du développement des lésions malignes. Ces génotypes ont été choisis en raison de leur prévalence élevée (70%) à travers le monde. Une immunisation croisée a été observée contre certains génotypes non contenus dans le vaccin, mais il n'y a pas de données suffisantes pour conclure à une efficacité clinique sur la prévention des lésions associées à ces virus. En conséquence, les femmes vaccinées, au même titre que celles qui ne le sont pas, doivent poursuivre leur dépistage par frottis, dans l'hypothèse où elles contracteraient un génotype oncogène autre que 16 ou 18.

L'immunité conférée par les VLP est systématique et très élevée, beaucoup plus intense que celle induite par une infection naturelle. La durée d'efficacité de cette immunité reste une question ouverte, eu égard au faible recul depuis l'introduction de la vaccination. Les travaux de S.E. Olsson ont montré que le profil des anticorps protecteurs développés après une primo vaccination par le Gardasil®, ainsi que la réponse du système immunitaire après un rappel, suggèrent une protection efficace et prolongée [57]. C. Fraser, sur la base d'un essai clinique conduit lors du développement du vaccin, a estimé le maintien d'un haut niveau d'immunité à près de 12 années [31]. Néanmoins, cette estimation basée sur un modèle mathématique ne fait que projeter l'évolution du taux d'anticorps protecteurs ; mais il n'y a pas de corrélation directe entre ce taux et l'efficacité clinique, on ne peut donc préjuger de l'efficacité de la vaccination à long terme.

L'action protectrice du vaccin réside donc dans la production humorale d'anticorps neutralisants. Ces anticorps sont sécrétés dans le mucus cervical et forment une barrière protectrice à la surface de l'épithélium, s'opposant ainsi à l'infection des cellules basales par les virus.

Les études préliminaires à la commercialisation du vaccin montrent, avec un haut niveau de preuve, une efficacité clinique remarquable sur la prévention de l'apparition des lésions induites par

les papillomavirus 6, 11, 16 et 18. Chez les femmes non infectées lors de leur primo vaccination, le vaccin prévient à 100% la survenue de dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3 et AIS), de la vulve (VIN 2/3) et du vagin (VaIN 2/3), et à près de 95% la survenue de condylomes. En revanche, il est peu voire pas efficace pour prévenir la survenue de manifestations cliniques dues à un virus auquel une femme est préalablement infectée, mais il reste actif en prévention des lésions liées aux autres types vaccinaux. Enfin, le vaccin n'a aucune action sur des lésions constituées (à ce stade, l'ADN viral est inséré dans le génome cellulaire), ce qui confirme son seul bénéfice en prophylaxie².

Considérant ces éléments, il apparaît donc que pour être efficace, la vaccination des femmes doit être mise en place le plus précocement possible avant toute infection par les papillomavirus, c'est-à-dire avant l'entrée dans la vie sexuelle active.

Compte tenu de leur histoire naturelle, une efficacité sur la prévention du cancer du col de l'utérus n'a pas été mise en évidence *de facto* en raison du recul insuffisant dont on dispose. Mais cet effet est attendu du fait du potentiel évolutif des lésions cervicales de haut grade vers l'envahissement et de l'efficacité démontrée du vaccin sur celles-ci. L'efficacité de la vaccination sur la diminution des cancers du col ne sera observable que d'ici 15 à 20 ans.

La vaccination s'adresse à toutes les femmes, car une majorité rencontrera le virus au cours de sa vie, et chacune sera susceptible de développer une lésion maligne. A l'âge auquel est préconisé le vaccin, on ne peut donc cibler de groupe à risque (à l'exception des jeunes femmes immunodéprimées notamment par le VIH qui sont plus à risque que les autres de développer des lésions malignes).

L'intérêt clinique d'une vaccination des hommes n'est pas démontré, bien qu'ils aient été inclus dans les essais visant à étudier leur réponse immunitaire au vaccin. Leur immunisation s'est avérée aussi intense que celle des femmes. Chez les hommes, le portage des papillomavirus est le plus souvent asymptomatique, faisant d'eux les vecteurs de l'infection. Les seules manifestations cliniques majeures sont les condylomes vénériens. Le cancer du pénis reste une pathologie rare (moins de 0,5% des cancers dans le monde) dont l'incidence est faible (moins de 1 pour 100 000), et la prévalence des papillomavirus oncogènes dans ces lésions n'est que de 40%. Le cancer du canal anal est lui aussi rare (moins de 4% des cancers digestifs aux Etats-Unis), quoiqu'en constante progression ; son incidence et la fréquence d'un papillomavirus à haut risque associé sont fortement corrélées au comportement sexuel [59]. Hommes et femmes sont donc très inégaux face aux pathologies malignes induites par les papillomavirus. Il n'est pas certain que pour la seule prévention des condylomes la balance coût/bénéfice soit favorable à la vaccination des hommes. Pour ce qui est de la prévention des lésions malignes les plus fréquentes, celles du col de l'utérus, la vaccination des femmes est suffisante.

² Une voie de recherche concernant le traitement des lésions malignes du col de l'utérus s'applique à la mise au point d'un vaccin thérapeutique visant à stimuler la réponse immunitaire cellulaire contre les cellules cancéreuses exprimant des épitopes des protéines oncogènes E6 et E7 des génotypes 16 et 18. Si leur efficacité est établie sur le modèle murin, en revanche les quelques essais réalisés chez des patientes atteintes de lésions de haut grade ou de cancer invasif du col n'ont pas permis de mettre en évidence une régression significative de ces lésions [62].

IV. LES RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

1. PREMIERS CONSTATS

L'exercice médical est en perpétuelle évolution du fait de l'accroissement constant des connaissances à tous les niveaux de la chaîne menant à la décision thérapeutique : depuis la recherche fondamentale jusqu'au développement de nouveaux traitements et à leur utilisation la plus pertinente. Ainsi au cours de son exercice, un médecin utilise-t-il 80% de thérapeutiques pour lesquelles il n'a pas reçu de formation initiale. A chaque étape, la littérature scientifique est abondante, et en faire une synthèse méthodique pour améliorer la pratique est une tâche ardue, difficilement compatible avec les contraintes de l'exercice quotidien. L'exemple classique pour illustrer cette abondance est celui d'un interniste qui, pour tenir compte de l'ensemble des articles originaux publiés dans sa spécialité, devrait en lire 19 par jour toute l'année (cette estimation date de 1992...). Abondance ou plutôt surabondance, car moins de 10% des articles atteignent les standards minimum de qualité requis, y compris dans des périodiques de grande réputation. Cette synthèse est pourtant nécessaire si l'on veut filtrer et agréger cette somme de connaissances parcellaires et juxtaposées issues de l'expérimentation et en tirer profit [25].

Les difficultés rencontrées par les médecins pour réaliser cette synthèse et intégrer les progrès médico-scientifiques à leur démarche clinique et à leurs décisions thérapeutiques se traduisent notamment par une grande variabilité des pratiques, au point que certaines semblent inappropriées. L'actualisation des connaissances n'explique pas à elle seule ces variations, et beaucoup d'autres facteurs sont susceptibles d'y participer. Certains facteurs sont liés au médecin lui-même : sa personnalité, son degré de formation, son expérience et ses incertitudes. D'autres se rapportent au patient : ses choix, ses convictions, son vécu, sa propre expérience de la maladie et des traitements. D'autres encore sont attribuables à l'environnement : l'offre de soins, la qualité et la quantité des équipements, les ressources financières allouées à la santé [26]. La liste n'est pas exhaustive, mais cette énumération montre la complexité du chemin à parcourir vers d'une part la recherche de la meilleure décision dans une situation clinique donnée et d'autre part l'harmonisation des pratiques pour limiter les variations interindividuelles injustifiées.

2. LA RECHERCHE DE LA MEILLEURE DECISION

L'ensemble de ces facteurs a été formalisé par les promoteurs du concept d'*evidence-based medicine* (EBM) que l'on peut traduire par « médecine fondée sur les preuves ». L'EBM a été conçue comme une démarche explicite de recherche des meilleures preuves disponibles pour résoudre un problème clinique donné. La décision résultant de cette recherche est à la croisée des facteurs énumérés précédemment et se définit comme « *l'intégration des meilleurs données de la recherche à la compétence clinique du soignant et aux valeurs du patient* » [39].

La première illustration de cette notion de décision clinique fondée sur les preuves fut proposée par D.L. Sackett et R.B. Haynes en 1996 [40]. Depuis, le modèle a évolué et la figure suivante représente celui actuellement retenu (d'après [39]):

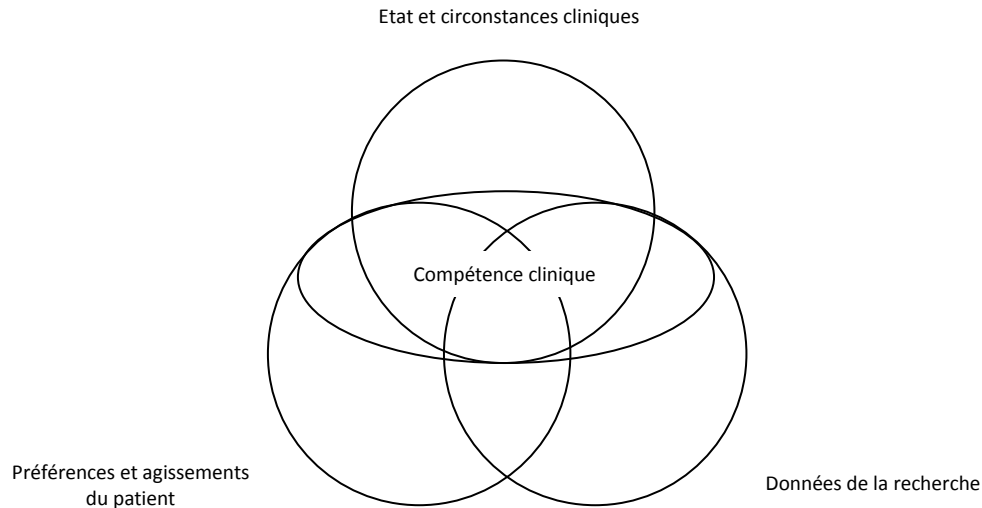


FIGURE 5: MODELE ACTUALISE DE DECISION CLINIQUE FONDEE SUR LES NIVEAUX DE PREUVES

L'EBM n'est pas seulement conceptuelle. Elle est un outil destiné à aider le praticien à trouver la meilleure décision à un problème clinique donné pour un patient donné. En pratique, la démarche EBM comporte quatre étapes :

- La formulation du problème médical en une question structurée et admettant une réponse.
- La recherche des articles les plus pertinents et disposant des meilleures preuves.
- L'évaluation de la pertinence clinique des conclusions extraites des articles retenus, autrement dit l'évaluation de leur validité et de leur utilité.
- L'intégration à la pratique des conclusions retenues *in fine* et l'évaluation de leurs performances.

Chaque étape fait l'objet d'une méthodologie rigoureuse [20] dont le développement n'est pas notre propos ici.

Pour chacune de nos consultations, les problèmes posés par les patients peuvent faire l'objet d'une démarche EBM afin de leur proposer les soins les plus appropriés. Mais la confrontation permanente des problèmes cliniques aux preuves disponibles dans la littérature est-elle compatible avec l'exercice quotidien de notre métier? Ce serait évidemment souhaitable, mais l'expérience montre qu'une pratique intense et harassante conduit vers un exercice routinier, que la lecture et la formation, peu valorisées, sont réduites à leur portion congrue, que la plupart des médecins n'est pas formée à la lecture critique d'un article³ et qu'enfin les journées ne comptent que 24 heures...

³ Cet apprentissage fait dorénavant partie du cursus médical, au même titre que la formation à la démarche clinique suivant les principes de l'EBM.

Pour autant la démarche EBM n'est pas inaccessible, car ce qui ne peut être fait à l'échelle individuelle peut être trouvé dans des référentiels mis à la disposition des médecins. Ces référentiels quand ils sont élaborés méthodiquement, permettent de répondre à la plupart des problèmes cliniques par les soins les plus appropriés fondés sur les meilleures preuves disponibles. Leur utilisation doit toutefois être pondérée par les deux autres piliers de la démarche EBM que sont « la compétence clinique » du praticien et « les préférences et agissements du patient » mentionnés précédemment dans la figure 5.

3. LES RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Les recommandations professionnelles ont été définies par l'Institute of Medicine en 1990 comme « *des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données* ». Cette définition s'inscrit donc dans le prolongement de celle donnée pour l'EBM et les recommandations ne sont ni plus ni moins qu'une des applications de la démarche.

La finalité de leur élaboration est donc de proposer des référentiels médicaux, c'est-à-dire des « *standards de pratique déterminant ce qu'il est approprié et/ou inapproprié de faire, lors de la mise en oeuvre de stratégies préventives, diagnostiques et/ou thérapeutiques dans des situations cliniques données* » [6].

Pour obtenir son label de référence, un texte de recommandation doit être établi en suivant une méthode validée. A cette fin l'ANAES a mis à la disposition des auteurs un guide méthodologique qui n'est autre que le cahier des charges indispensable au développement d'une recommandation [6]. La chronologie suivie pour élaborer un tel document est la suivante :

- Le choix du sujet traité, la définition précise des questions posées et des moyens employés pour parvenir à y répondre.
- La détermination du caractère cliniquement pertinent de la procédure évaluée, par une revue systématique et méthodique de la littérature.
- La prise en compte des aspects de santé publique. Cela inclut les aspects éthiques, médico-sociaux, économiques et juridiques ainsi que les besoins de formation qui découlent de la procédure.
- La rédaction du document final qui doit mettre en exergue les conclusions tirées de cette synthèse.

La rédaction d'un tel document est un processus lourd, coûteux et long au point qu'il arrive qu'une recommandation soit caduque au moment de sa diffusion.

Que doit-on attendre d'une recommandation ?

Qu'elle soit informative, que les réponses apportées aux problèmes abordés soient argumentées et disposent du meilleur niveau de preuve possible.

Qu'elle soit crédible : l'indépendance des participants par rapport à tout groupe d'intérêts (en particulier financier) en est un pré-requis, la description transparente de son financement et de l'ensemble du processus en est un second.

Qu'elle fasse l'unanimité. Pour cela le jury qui l'élabore et la valide doit être représentatif de la profession et non se limiter à des experts.

Qu'elle soit claire, pour être comprise et interprétée sans ambiguïté par tous les professionnels.

Qu'elle soit cliniquement applicable, c'est-à-dire qu'elle ne doit pas se restreindre à un groupe de patients spécifiques, ni être trop complexe.

Qu'elle soit actualisée pour tenir compte de l'évolution des connaissances. A cette fin, elle doit comporter un programme de révision régulier.

Qu'elle soit largement diffusée et être accessible à tout moment.

L'ensemble de ces critères sont tirés de l'expérience d'échecs rapportés dans la littérature [5, 46].

V. LES FACTEURS D'APPROPRIATION DES RECOMMANDATIONS

L'étape succédant à la production de recommandations professionnelles est leur appropriation par les professionnels de santé. Les facteurs susceptibles d'influencer cette appropriation ont été décrits dans de nombreuses études portant chacune sur une ou plusieurs recommandations, tantôt auprès de médecins hospitaliers, tantôt auprès de praticiens libéraux, et avec des critères d'évaluation très différents. Néanmoins, il ressort des caractéristiques communes dont J. Bouvenot s'est attaché à faire la synthèse à travers une revue de la littérature [16]. Les facteurs qui ont été identifiés sont regroupés en trois catégories : les facteurs liés au médecin et à sa personnalité, ceux liés à la recommandation dans sa forme et son contenu, enfin, la troisième catégorie compare les modalités de diffusion des recommandations.

1. LES FACTEURS LIES AU MEDECIN

L'acquisition d'une recommandation est d'autant plus aisée qu'elle répond à une attente du praticien, et qu'il mesure les bénéfices que peuvent en tirer ses patients. L'attrait de la nouveauté est également reconnu comme un facteur facilitateur, mais il peut parfois conduire à un excès de prescription qui éloigne le praticien des limites décrites par la recommandation.

Le désir de formation, la propension à reconnaître ses limites et ses erreurs et à solliciter de l'aide sont également des facteurs favorables à l'acquisition.

Les facteurs qui au contraire font obstacles à cette acquisition sont : un âge avancé, l'exercice seul et routinier, la perception des recommandations comme une standardisation de la médecine, comme une entrave à l'exercice de l'art, comme une remise en cause de l'autorité de la chose enseignée ou de l'expérience médicale acquise. Tous ces facteurs apparaissent comme des obstacles au changement, même rationnel, du comportement.

Enfin, l'esprit critique et le désir de se forger sa propre opinion, s'ils apparaissent au premier abord comme une remise en question bénéfique, sont en fait des facteurs plutôt péjoratifs d'acceptation des recommandations.

2. LES FACTEURS LIES A LA RECOMMANDATION

La réputation des auteurs, leurs qualités professionnelles et leur indépendance vis-à-vis d'un groupe d'intérêt ou d'un organisme de financement sont autant d'éléments reconnus comme facilitant l'acceptation d'une recommandation.

Le mode d'élaboration des recommandations joue également un rôle : la méthode « Bottom-up » consistant à inclure dans le jury de rédaction des praticiens de terrain reçoit un meilleur accueil que la méthode « Top-down » qui ne prend en compte que le seul avis des experts.

Sur le contenu, une recommandation fondée sur un niveau de preuve élevé a plus de chance d'être suivie. Au contraire, une recommandation trop en rupture avec les usages ou trop complexe à mettre en œuvre n'aura qu'un faible impact. De même si elle limite les indications de prescription : il a été montré que les médecins ont tendance à en faire plus que moins, et que ne pas prescrire ou prescrire moins demande un effort important [17] ; ils sont donc plus enclins à assimiler et suivre une recommandation qui incite à l'utilisation d'une nouvelle procédure de soin.

Enfin, une actualisation des recommandations qui suive l'évolution des connaissances est accueillie favorablement. *A contrario*, une mise à jour trop rare discrédite un référentiel et ses promoteurs auprès des médecins.

3. LA DIFFUSION DES RECOMMANDATIONS

Ce sont sans doute les facteurs les mieux identifiés et qui ont fait l'objet du plus grand nombre d'évaluations [5, 27].

Les seules méthodes reconnues comme efficaces nécessitent une interaction et/ou la participation active du médecin :

Les rappels au moment de la consultation ou de la prescription sont les plus efficaces : un visuel sous quelque forme que ce soit a un réel impact. L'outil informatique pourrait de ce point de vue constituer un allié de choix pour aider les praticiens au moment de la rédaction de leur ordonnance. Il est malheureusement sous exploité : aucun logiciel médical n'intègre à ce jour d'algorithme décisionnel calqué sur les recommandations susceptible d'interagir en temps réel avec le prescripteur⁴.

Les visites à domicile, difficiles à mettre en place, intéressent rarement l'ensemble des médecins. Sont privilégiées les actions ciblées sur quelques points forts d'une recommandation ou sur une catégorie de médecins lorsque leur comportement s'écarte de la norme. Leur impact est réel, mais leur effet s'épuise après la fin des interventions.

L'audit-retour d'information, qui consiste en un résumé des performances de soins d'un praticien sur une période donnée (une variante associe une comparaison avec la pratique des pairs), a une efficacité relative quand elle implique la participation du médecin. Lorsque sa réception est passive, elle n'a aucune portée.

L'association de ces actions de diffusion et leur simultanéité potentialisent leur bénéfice respectif, de même que leur répétition (les laboratoires pharmaceutiques l'ont bien compris : sur ces

⁴ Ces rappels informatiques sont communément appelés Système informatique d'Aide à la Décision ou SAD. Les SAD désignent « tout système d'aide à la décision clinique dans lequel les caractéristiques individuelles des malades sont connectées à une base informatique de données avec l'objectif de générer des recommandations spécifiques du malade en question qui sont ensuite présentées au médecin prescripteur avec l'objectif qu'il les prenne en considération ». Les SAD ainsi définis sont inexistantes en France. Il existe néanmoins dans les bases de données médicamenteuses des alertes signalant les interactions au moment de la rédaction des ordonnances. Malheureusement, elles ne prennent pas en compte les spécificités des patients, elles ne sont pas systématiquement intégrées dans les logiciels médicaux, et quand elles existent, leur apparition peut être désactivée ou contournée. Enfin il n'existe pas d'étude évaluant leur efficacité (par exemple sur la réduction de l'iatrogénie).

techniques prises ensemble repose leur stratégie marketing auprès des médecins). A l'exception des rappels, ces actions sont très consommatrices de ressources (humaines, financières et de temps).

Mise à part l'évidence qu'une recommandation inaccessible n'a aucune chance d'être intégrée dans les pratiques, les méthodes qui ont démontré leur inefficacité, ou celles dont les évaluations discordent sont les suivantes :

La diffusion passive de l'information, sous quelque forme que ce soit, n'a au mieux qu'un effet très limité dans le temps. Qu'il s'agisse d'envois postaux, de la presse, de la FMC, etc... Encore qu'il faille nuancer ces deux derniers modes d'information et de formation. Un périodique de bonne réputation et reconnu pour son indépendance éditoriale (au même titre qu'un expert) aura un impact favorable. Une FMC interactive est également un outil intéressant pour l'actualisation des connaissances. Mais la presse et la FMC recouvrent des formes très hétérogènes, et leur impact est jugé globalement nul. La FMC, sous sa forme didactique (passive) est même considérée comme une perte de temps et de revenus pour les médecins, et devrait être supprimée.

L'intervention d'un leader d'opinion ainsi que les « démarches qualité » ne sont pas encore bien évaluées : les études qui s'y sont intéressées ont des méthodologies trop différentes ou trop faibles pour conclure sur leur efficacité.

L'ENQUETE

- CONTEXTE ET OBJECTIFS
- METHODE
- RESULTATS
- DISCUSSION

I. CONTEXTE ET OBJECTIFS DE CETTE ETUDE

Chaque année en France, les papillomavirus de type 6 et 11 sont responsables de 83% des condylomes vénériens [9], ceux de type 16 et 18 causent 64% des lésions de haut grade du col de l'utérus [61] et 82% des cancers du col de l'utérus [60]. La mise sur le marché en novembre 2006 du premier vaccin (Gardasil®) immunisant contre ces quatre virus a ouvert la perspective d'une diminution importante à moyen et à long termes de ces pathologies. Son arrivée, synonyme de progrès, a été favorablement accueillie par l'ensemble des professionnels de santé. Dans son avis d'avril 2007, la commission de la transparence précise les modalités de prescription du vaccin. Ces informations ont été diffusées auprès des médecins sous forme de recommandations professionnelles : une fiche BUM (Bon Usage du médicament) en août 2007 [36], et une recommandation en avril 2008 [37].

La présente étude vise d'une part à évaluer le niveau de connaissance de la recommandation sur le Gardasil® des médecins généralistes et d'autre part à identifier quelques facteurs parmi ceux décrits dans la littérature, susceptibles d'influencer ce niveau de connaissance.

II. METHODE

1. CHOIX D'UNE ETUDE PAR QUESTIONNAIRE

J'ai choisi d'interroger les médecins à l'aide d'un questionnaire, car cette forme est particulièrement bien adaptée à une évaluation des connaissances. Par soucis d'efficacité et de coût, j'ai décidé d'héberger le questionnaire sur un site internet. Un mail est envoyé à chaque médecin : il contient un lien personnalisé permettant d'accéder nominativement mais anonymement au questionnaire et de le remplir [33].

La principale difficulté pour mettre en œuvre un questionnaire électronique est de disposer d'un annuaire d'adresses email fiable. Le Département de médecine générale y a contribué en me fournissant 141 adresses mails des médecins généralistes agréés comme maître de stage. Pour les autres, la seule solution est de les contacter individuellement par téléphone pour la leur demander...

2. INCLUSION DANS L'ETUDE

La liste des médecins du département est extraite de l'annuaire téléphonique en ligne « Les Pages Jaunes » de France télécom, dans les rubriques : 'médecine générale', 'médecine générale orientation homéopathie', 'médecine générale orientation acupuncture', afin de toucher tous les médecins généralistes libéraux en exercice en Loire-Atlantique. A la date du 4 juin 2008, la liste brute compte 1149 entrées. Les doublons et les entrées avec le nom d'un groupe médical sont supprimés. La liste qui en résulte comporte alors 1084 entrées ; défalquée des 141 adresses mail fournie par le DMG, cela représente 943 médecins à contacter pour leur demander leur adresse mail. Ce premier contact téléphonique (au cours duquel l'objet de ma démarche est précisé) me permet d'ajouter les nouveaux arrivants qui ne figurent pas encore dans l'annuaire et de retrancher les médecins qui n'exercent plus. La liste finale comprend 1074 médecins. Parmi eux, 54 sont exclus : 13 sont non joignables sur la durée de l'enquête, 40 ne se sentent pas concernés par l'étude du fait de l'orientation de leur activité (par ordre de fréquence décroissant : acupuncture, homéopathie, nutrition, psychothérapie, sexologie, expertise). Un seul a expressément refusé de participer.

L'étude inclut donc 1020 médecins généralistes libéraux en activité.

Tous les médecins ne disposent pas d'adresse mail ou n'utilisent pas leur adresse ou encore ne souhaitent pas me la communiquer. 627 me l'ont donnée et ont été sollicités par cette voie. Et à défaut, 393 ont reçu un questionnaire imprimé.

3. LE QUESTIONNAIRE

La version électronique du questionnaire a été réalisée au moyen du logiciel LimeSurvey dans sa version 1.71+(5048)⁵ (voir les copies d'écran en annexes 2).

La version imprimée est reproduite en annexe 3.

Le questionnaire est construit en trois parties.

a. Première partie

Elle est destinée à recueillir les connaissances des médecins sur la recommandation émise par l'HAS le 18 avril 2008 [37]. Les 20 questions qui la constituent reprennent littéralement les informations sur le vaccin Gardasil® décrites par la recommandation. Elles sont formulées sous forme de questions à choix multiples (à l'exception de trois items : l'âge minimum et maximum des jeunes femmes ciblées par vaccination, et le(s) vaccin(s) pouvant être administré(s) simultanément avec le Gardasil®).

A propos du vaccin HPV Gardasil® :

- 1- C'est un vaccin : ☐ divalent ☐ trivalent ☐ quadrivalent
- 2- Il est indiqué en prévention :
 - ☐ des dysplasies de bas grade du col
 - ☐ des dysplasies de bas grade de la vulve
 - ☐ du cancer invasif du col de l'utérus
 - ☐ des dysplasies de haut grade du col
 - ☐ des dysplasies de haut grade de la vulve
 - ☐ des condylomes génitaux
- 3- Son efficacité est démontrée dans la prévention
 - ☐ des dysplasies de bas grade du col
 - ☐ des dysplasies de bas grade de la vulve
 - ☐ du cancer invasif du col de l'utérus
 - ☐ des dysplasies de haut grade du col
 - ☐ des dysplasies de haut grade de la vulve
 - ☐ des condylomes génitaux
- 4- Il confère une immunité contre tous les HPV oncogènes : ☐ oui ☐ non
- 5- Il est indiqué à visée thérapeutique : ☐ oui ☐ non
- 6- Le SMR est : ☐ majeur(I) ☐ important(II) ☐ modéré(III) ☐ faible(IV) ☐ insuffisant(V)
- 7- L'ASMR est : ☐ majeure(I) ☐ importante(II) ☐ modeste(III) ☐ mineure(IV) ☐ absente(V)
- 8- A partir de quel âge est-il recommandé ?..... ans
- 9- Jusqu'à quel âge est-il recommandé ?..... ans
- 10- Il est recommandé chez les patientes :
 - ☐ n'ayant jamais eu de rapport sexuel seulement
 - ☐ ayant déjà eu des rapports sexuels seulement
 - ☐ des deux catégories
- 11- Il peut être prescrit après les premiers rapports sexuels si ceux-ci ont moins de :
 - ☐ 1 mois ☐ 6 mois ☐ 12 mois ☐ 18 mois ☐ 24 mois ☐ aucune proposition
- 12- Son efficacité est identique lorsqu'il est administré après les premiers rapports :
 - ☐ oui ☐ non ☐ aucune proposition

⁵ La présentation et le téléchargement du logiciel sont accessibles sur le site www.limesurvey.org

Ce logiciel est libre et gratuit, distribué sous licence GPL (General Public Licence). Il est développé en langage PHP et utilise une base de données SQL. Pour être fonctionnel, il doit être installé sur un serveur capable d'interpréter le langage PHP et les requêtes SQL de la base de données. La majorité des hébergeurs professionnels proposent ce service pour un coût modique (environ 20€ par an).

- 13- Il est indiqué chez les garçons : ☐ oui ☐ non
- 14- Le nombre d'injections recommandé pour la primo vaccination est : ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
- 15- L'injection peut être simultanée avec celle d'un autre vaccin : ☐ oui ☐ non
- Si oui le(s)quel(s):
- 16- L'immunité est acquise pour une durée démontrée de : ☐ 1an ☐ 5ans ☐ 10 ans ☐ à vie
- 17- Après une injection, une grossesse peut débuter :
☐ immédiatement ☐ 1 mois après ☐ 2 mois après ☐ 6 mois après
- 18- Le vaccin peut être administré pendant la grossesse : ☐ oui ☐ non
- 19- Le vaccin peut être administré chez les personnes immunodéprimées : ☐ oui ☐ non
- 20- La vaccination dispense d'un suivi par frottis : ☐ oui ☐ non

b. Deuxième et troisième partie

Dans les deux parties suivantes, les questions ont été formulées en vu de tester quelques facteurs identifiés dans la littérature [16] comme influençant l'acquisition des recommandations. Elles s'articulent autour de deux axes :

♦ La pratique de la médecine générale

Les thèmes abordés concernent

La gynécologie : la place qu'elle occupe dans l'activité (2 questions), le goût pour la spécialité (1 question), l'appréciation sur la formation initiale (1 question). La réponse à ces quatre questions se fait sous forme d'un score de 0 à 10 sur une échelle visuelle analogique. Trois questions portent sur l'expérience des pathologies prévenues par le vaccin.

La vaccination : les habitudes vaccinales (1 question), la pratique du vaccin Gardasil® et l'opinion sur le produit (2 questions).

Les diplômes acquis susceptibles de modifier l'activité d'omnipraticien (2 questions)

Le mode d'exercice : seul ou en association (2 questions), la participation à la formation des étudiants en médecine (1 question), la participation à un programme d'EPP (2 questions).

♦ Les sources documentaires

Sur le vaccin Gardasil® (2 questions).

Sur les recommandations émises par l'HAS : les habitudes d'utilisation (3 questions) et les opinions sur leur diffusion et leur qualité (5 questions).

S'ajoutent enfin des données démographiques usuelles : le sexe, l'âge et le lieu d'exercice (ce dernier est facultatif pour le respect de l'anonymat).

Comme mentionné précédemment, quatre questions attendent un score de 0 à 10 sur une échelle visuelle, dix-huit questions sont de type fermé, huit questions sont ouvertes.

4. EXPLOITATION DES RESULTATS

Les réponses à la première partie du questionnaire permettent d'établir un score relatif à la connaissance de la recommandation émise par l'HAS sur le vaccin. Chaque réponse est cotée 1 si elle est juste, 0 si elle est fausse. Après un premier examen des réponses, trois questions (n° 10, 11 et 12) ont été exclues du score. Le 'score total' varie donc de 0 à 17.

Un second score que nous appelons 'score pratique' est établi : il ne prend en compte que les réponses aux questions 8, 9, 13, 14, 16, 17 et 20 qui ont trait aux conditions pratiques de réalisation du vaccin au cours des consultations ; il varie donc de 0 à 7. C'est ce score qui servira au traitement statistique des questionnaires dans le but d'identifier les facteurs liés au niveau de connaissance de la recommandation.

Pour chaque facteur étudié je cherche s'il existe un lien statistique entre une ou plusieurs variables qualitatives et la valeur du score pratique (plus précisément la moyenne arithmétique des scores des questionnaires). Cette recherche procède soit par comparaison de moyennes, soit par un test de Khi² sur les effectifs des questionnaires distribués de part et d'autre du score moyen.

L'exploitation des résultats est conduite à l'aide des logiciels Microsoft Excel et Addinsoft XLStat 2008.5.01.

III. RESULTATS

1. PARTICIPATION

Le taux de participation est de 48,0%, ce qui représente 490 questionnaires reçus entre le 16 juin et le 24 septembre 2008. La participation se décompose de la façon suivante :

130 réponses reçues par retour de courrier, soit 33,1% des médecins sollicités par cette voie.

360 réponses reçues sur le site internet, soit 57,4% des médecins sollicités par email.

Pour ces deux modes de recueil, la moyenne d'âge et la distribution par sexe sont comparables.

La figure suivante illustre les cinétiques des réponses reçues par mails et par courrier pendant les trois premières semaines d'enquête. Ces deux courbes sont parallèles, mais celle des emails est significativement plus haute dès le premier jour, et le saut constaté à la date du 30 juin correspond à l'envoi d'un rappel.

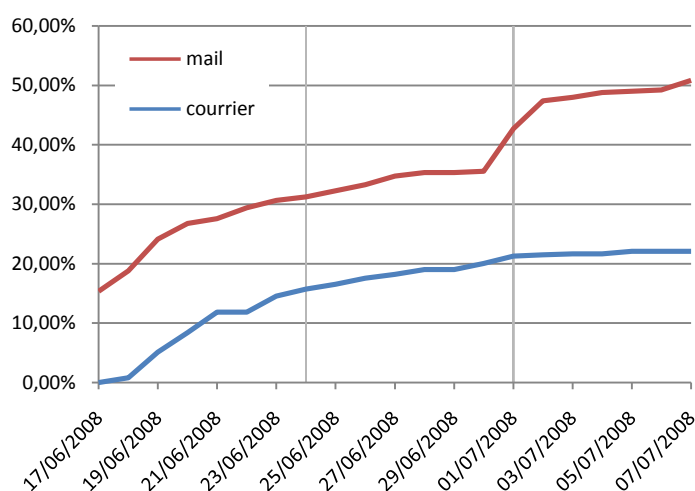


FIGURE 6: COMPARAISON DES CINETIQUES DE REPONSE PAR MAIL ET PAR COURRIER

2. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES DES MEDECINS INTERROGES

Les participants sont âgés de 29 à 88 ans ; l'âge moyen est de 48 ans et 11 mois. Comme le montre la pyramide des âges ci-dessous, les hommes sont en moyenne plus âgés que les femmes (51 ans et 1 mois versus 45 ans). Les hommes de plus de 60 ans sont moins représentés par rapport à l'effectif initial (8% versus 12,5%, $\alpha < 0,01$).

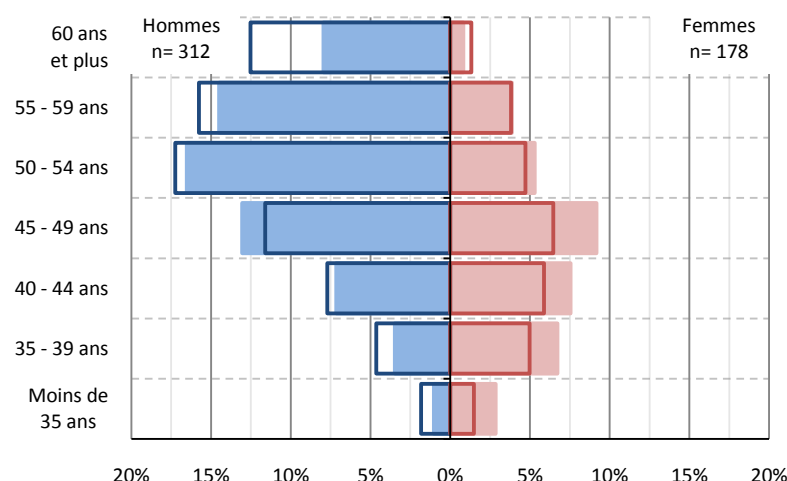


FIGURE 7: PYRAMIDE DES AGES DES 490 MEDECINS PARTICIPANTS

Les barres colorées figurent les proportions de participants à l'enquête par tranche d'âge.

Le contour foncé figure la référence pour le département (Données : URCAM Pays de Loire, au 1^{er} septembre 2008)

S'il est attendu que les hommes soient majoritaires (63,7%), les femmes sont néanmoins significativement surreprésentées par rapport à la population initiale incluse (36,33% versus 27,45%, $\alpha < 1\%$) particulièrement dans les classes d'âge les plus jeunes. Cette différence est significative pour les femmes de moins de 40 ans ($\alpha < 0,05$).

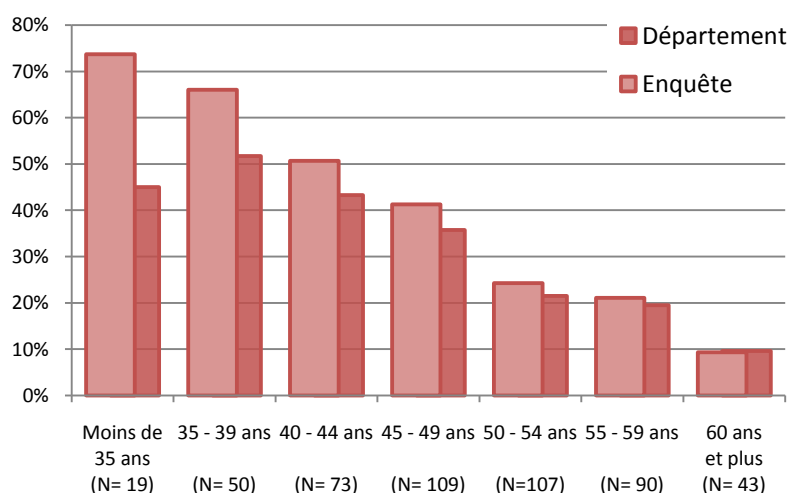


FIGURE 8: PROPORTION DE FEMMES PAR CLASSE D'AGE

En foncé, la population de référence du département (Données : URCAM Pays de Loire, au 1^{er} septembre 2008)

L'exercice en association est majoritaire pour les médecins des deux sexes (64,3%) ; c'est un mode d'exercice qu'adoptent plus volontiers les femmes (69,8%) que les hommes (62,1%).

La proportion de ceux, hommes et femmes, qui ont choisi un exercice seul augmente avec l'âge : ils sont 24% avant 50 ans, et 47,5% après 50 ans.

La répartition géographique (portant sur 321 réponses renseignées soit 65,51% des médecins) montre une participation plus importante des médecins exerçant en « espace à dominante urbaine » (89,72% versus 85,39% ; $\alpha < 0,05$).

Enfin, la participation des médecins maîtres de stage ($n = 77$ soit 15,7%) n'est pas différente de leur proportion dans le département (143 soit 14,0%).

3. CONNAISSANCE DE LA RECOMMANDATION

Détail des résultats pour chacune des vingt questions portant sur le vaccin Gardasil. Tous les résultats sont donnés pour les 490 questionnaires reçus. (Dans les tableaux, la réponse exacte figure en caractères gras.)

1- C'est un vaccin :

	Effectif	Ratio
divalent	20	4,1%
trivalent	46	9,4%
quadrivalent	333	67,9%

Le taux d'abstention est de 18,6% ($n = 91$).

2- Il est indiqué en prévention :

	Effectif	Ratio
des dysplasies de bas grade du col	218	44,8%
des dysplasies de haut grade du col	419	86,0%
des dysplasies de bas grade de la vulve	89	18,3%
des dysplasies de haut grade de la vulve	263	54,0%
des cancers invasifs du col de l'utérus	387	79,5%
des condylomes génitaux	364	74,7%

Le nombre de réponses exactes est de 127 (25,9%).

Le taux d'abstention est de 0,6% ($n = 3$).

3- Son efficacité est démontrée dans la prévention :

	Effectif	Ratio
des dysplasies de bas grade du col	222	47,1%
des dysplasies de haut grade du col	394	83,7%
des dysplasies de bas grade de la vulve	96	20,4%
des dysplasies de haut grade de la vulve	230	48,8%
des cancers invasifs du col de l'utérus	345	73,2%
des condylomes génitaux	340	72,2%

Il y a 35 (7,1%) réponses exactes à cette question.

Le taux d'abstention est de 3,9% (n= 19).

Finalement, la nuance entre les indications du vaccin et les pathologies pour lesquelles son efficacité est démontrée n'est perçue que par 7 médecins (1,4%).

Le tableau suivant donne pour chacune des pathologies proposées, la proportion de médecins qui pensent que l'efficacité du vaccin est démontrée dans la pathologie pour laquelle ils déclarent qu'il est indiqué.

Le vaccin est indiqué dans la prévention :	et son efficacité est démontrée.	
	Nombre de médecins	Ratio
des dysplasies de bas grade du col (n= 218)	193	88,5%
des dysplasies de haut grade du col (n= 419)	378	90,2%
des dysplasies de bas grade de la vulve (n= 89)	72	80,9%
des dysplasies de haut grade de la vulve (n= 263)	223	84,8%
des cancers invasifs du col de l'utérus (n= 387)	337	87,1%
des condylomes génitaux (n= 364)	320	87,9%

4- 363 médecins (74,1%) savent que le vaccin ne confère pas une immunité contre tous les HPV oncogènes, mais 91 d'entre eux (18,6%) pensent le contraire.

Le taux d'abstention est de 7,35% (n= 36).

5- Il est indiqué à visée thérapeutique :

470 (95,9%) des médecins ont répondu Non. On compte 4 Oui (0,8%).

Le taux d'abstention est de 3,3% (n= 16).

6- Le service médical rendu (SMR) est :

	Effectif	Ratio
Majeur (I)	89	18,2%
Important (II)	238	48,6%
Modéré (III)	40	8,2%
Faible (IV)	6	1,2%
Insuffisant (V)	3	0,6%

Le taux d'abstention est de 23,3% (n= 114).

7- L'amélioration du service médical rendu (ASMR) est :

	Effectif	Ratio
Majeure (I)	92	18,8%
Importante (II)	198	40,4%
Modeste (III)	41	8,4%
Mineure (IV)	6	1,2%
Absente (V)	2	0,4%

Le taux d'abstention est de 30,8% (n= 151).

Comment, en fonction de leur réponse à la question du SMR, les médecins ont-ils répondu à celle de l'ASMR ?

ASMR	SMR					
	Majeur (n= 89)	Important (n= 238)	Modéré (n= 40)	Faible (n= 6)	Insuffisant (n= 3)	NSP (n= 114)
Majeure	71,9%	9,7%	2,5%	0,0%	0,0%	3,5%
Importante	14,6%	70,2%	20,0%	0,0%	0,0%	8,8%
Modeste	0,0%	6,3%	52,5%	33,3%	0,0%	2,6%
Mineure	0,0%	0,0%	0,0%	66,7%	66,7%	0,0%
Absente	1,1%	0,0%	0,0%	0,0%	33,3%	0,0%
NSP	12,4%	13,9%	25,0%	0,0%	0,0%	85,1%

(Les proportions de médecins ayant donné une réponse identique pour le SMR et l'ASMR sont indiquées en caractères gras)

8- A partir de quel âge est-il recommandé ?

A partir de 14 ans pour 352 médecins (71,8%). Pour 65 d'entre eux (13,3%), le vaccin peut être recommandé avant 14 ans (âge minimal cité : 5 ans), tandis que pour 62 (12,7%), il est recommandé après 14 ans (âge maximal mentionné: 16 ans)

Le taux d'abstention est de 2.2% (n= 11).

9- Jusqu'à quel âge est-il recommandé ?

Seulement 224 participants (45,7%) ont répondu 23 ans. Pour 159 (32,5%), c'est plus de 23 ans (majoritairement, les réponses vont jusqu'à 26 ans). L'âge maximum mentionné est 75 ans. 84 médecins (17,1%) ont donné un âge inférieur à 23 ans (22, 21 et 20 ans principalement).

Le taux d'abstention est de 4,7% (n= 23).

Au total, 198 médecins (40,4%) ont répondu que le vaccin est recommandé pour les jeunes filles de 14 à 23 ans ; et 71 autres (14,5%) ont donné des limites d'âges incluses entre 14 et 23 ans. Donc 54,9% des médecins donnent une réponse située dans l'intervalle d'âge de la recommandation même si une partie d'entre eux sont plus restrictifs.

Les autres (221 soit 45,1%) désignent une ou les deux limites en dehors de l'intervalle 14-23 ans. Parmi ces derniers, 180 (36,7%) situent ces limites entre 9 et 26 ans. 41 médecins (8,4%) indiquent des âges qui sortent des limites fixées pour l'inclusion des jeunes femmes dans les études réalisées sur le vaccin.

10- Il est recommandé chez les patientes :

	Effectif	Ratio
n'ayant jamais eu de rapport sexuel seulement	193	39,4%
ayant déjà eu des rapports sexuels seulement	1	0,2%
des deux catégories	287	58,6%

Le taux d'abstention est de 1,8% (n= 9).

Parmi les 287 médecins ayant répondu que le vaccin s'adresse aussi bien aux jeunes filles vierges qu'à celles qui ont déjà eu des rapports, les réponses aux deux questions suivantes sont :

11- Il peut être prescrit après les premiers rapports sexuels si ceux-ci ont moins de 12 mois pour 261 médecins interrogés (90,6%). Et au-delà de 12 mois pour 11 d'entre eux (3,8%).

Le taux d'abstention est de 5,6% (n= 16).

12- Son efficacité est identique lorsqu'il est administré après les premiers rapports :

Non pour 78 participants (27,2%). Oui pour 152 (52,9%).

Le taux d'abstention est de 19,9% (n= 57).

13- Il est indiqué chez le garçon :

La majorité répond « Non » à 96,9% (n= 475).

Le taux d'abstention est de 1,8% (n= 9).

14- Le nombre d'injections recommandé pour la primo-vaccination est de :
 A 94,9% (n= 465), la réponse est 3. 10 réponses sont différentes.
 Le taux d'abstention est de 3,1% (n= 15)

15- L'injection peut-être simultanée avec celle d'un autre vaccin :
 Oui pour 287 médecins (58,6%).
 Le taux d'abstention est de 27,1% (n= 133).

Si OUI, le(s)quel(s) ? (sur 287 réponses)

	Effectif	Ratio
Hépatite B	95	33,1%
autres réponses	146	50,9%
NSP	46	16,0%

16- L'immunité est acquise pour une durée démontrée de :
 5 ans, c'est la réponse donnée par 167 médecins (34,1%).
 131 médecins (26,7%) pensent que l'immunité est acquise à vie.
 Le taux d'abstention est de 21,6% (n= 106).

17- Après une injection, une grossesse peut débuter :
 1 mois après (ou plus) pour 145 participants (29,6%).
 150 d'entre eux (30,6%) pensent qu'une grossesse peut débuter immédiatement après une injection.
 Le taux d'abstention est de 39,8% (n= 196).

18- Le vaccin peut être administré pendant la grossesse :
 « Non » à 75,3% (n= 369), mais 15 médecins (3,1%) pensent qu'il peut l'être.
 Le taux d'abstention est de 21,6% (n= 106).

19- Le vaccin peut être administré chez les personnes immunodéprimées :
 125 médecins (25,5%) savent qu'en effet il peut l'être. 193 (39,4%) pensent au contraire qu'il ne peut pas être administré aux immunodéprimés.
 Le taux d'abstention est de 35,1% (n= 172).

20- La vaccination dispense d'un suivi par frottis :
 « Non » à 99,2% (n= 486).
 4 personnes se sont abstenues (0,8%).

4. SCORES DES QUESTIONNAIRES

a. Score total

La distribution des questionnaires en fonction du score total est présentée sur le graphique ci-dessous.

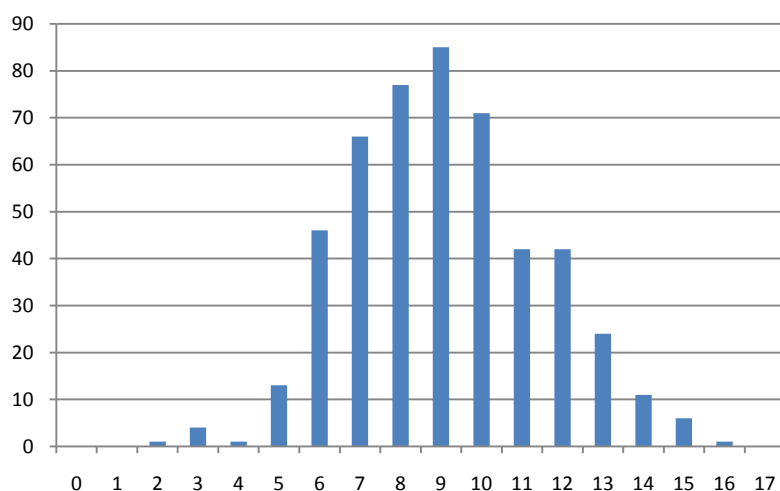
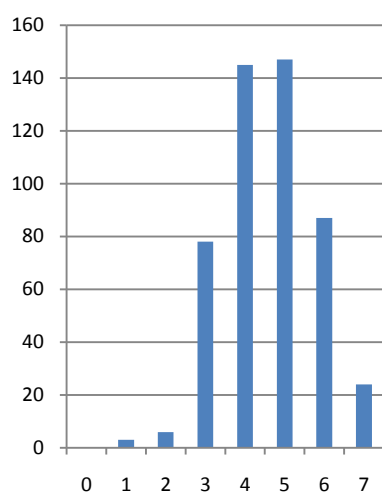


FIGURE 9: DISTRIBUTION DES QUESTIONNAIRES EN FONCTION DU SCORE TOTAL

Le nombre moyen de bonnes réponses est de 9,1 (sur 17), et l'écart type est de 2,36.

b. Score pratique

La distribution des questionnaires en fonction du score pratique est présentée sur le graphique ci-dessous.



Le nombre moyen de bonnes réponses est de 4,6 (sur 7), et l'écart type est de 1,16.

C'est sur ce score que repose l'analyse statistique détaillée dans la partie suivante

FIGURE 10: DISTRIBUTION DES QUESTIONNAIRES EN FONCTION DU SCORE PRATIQUE

5. FACTEURS LIES AU NIVEAU DE CONNAISSANCE DE LA RECOMMANDATION

a. Pratique de la gynécologie :

Le niveau de connaissance de la recommandation est d'autant meilleur que la fréquence estimée des consultations pour un motif gynécologique est élevée (χ^2 de Pearson= 21,4 ; d.d.l.= 8 ; $p < 0,01$), ou que la proportion de patientes dont les médecins assurent le suivi gynécologique est élevée (χ^2 de Pearson= 17,9 ; d.d.l.= 9 ; $p < 0,05$) (pour ces deux items, le taux d'abstention est de 1%).

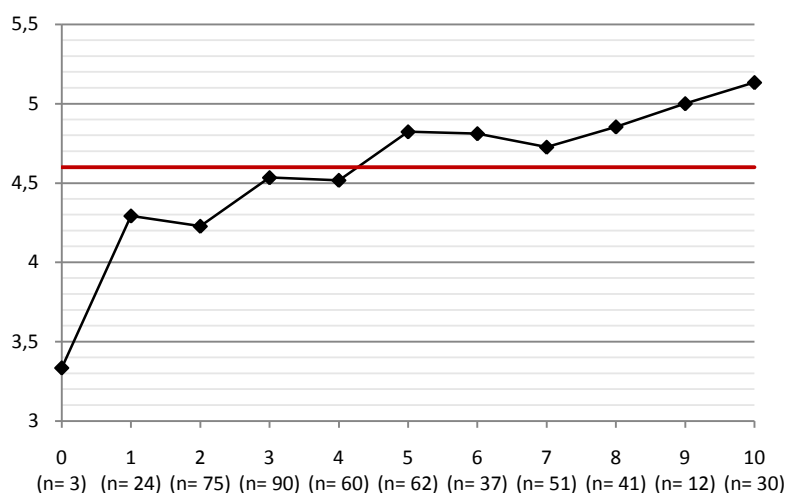


FIGURE 11: EVOLUTION DU SCORE PRATIQUE MOYEN EN FONCTION DE LA FREQUENCE DECLAREE DES CONSULTATIONS POUR UN MOTIF GYNECOLOGIQUE

En abscisse : la fréquence de consultation (0 : Jamais ; 10 : Fréquemment). L'effectif est précisé entre parenthèses. En ordonnée : la moyenne du score pratique. Le score moyen de l'ensemble des questionnaires figure en rouge.

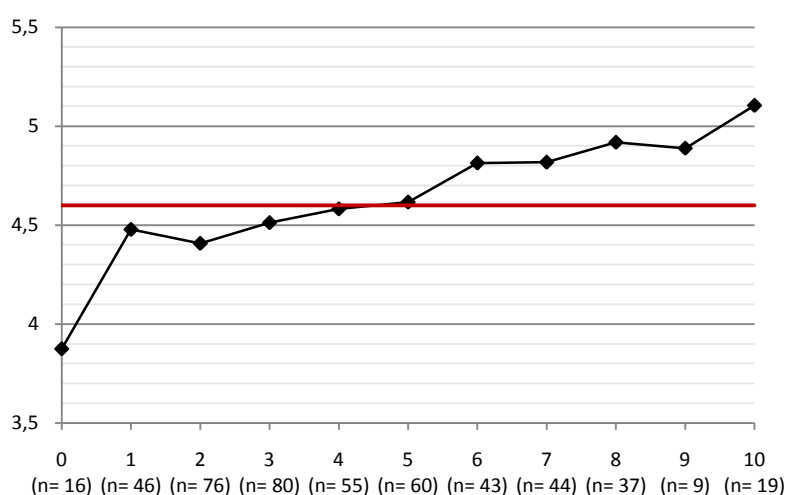


FIGURE 12: EVOLUTION DU SCORE PRATIQUE MOYEN EN FONCTION DE LA PROPORTION DECLAREE DE FEMMES DONT LE SUIVI GYNECOLOGIQUE EST ASSURE PAR LE MEDECIN

En abscisse : la fréquence de consultation (0 : Jamais ; 10 : Fréquemment). L'effectif est précisé entre parenthèses. En ordonnée : la moyenne du score pratique. Le score moyen de l'ensemble des questionnaires figure en rouge.

En revanche, il n'y a pas de lien statistique entre le niveau de connaissance et l'intérêt personnel pour la gynécologie, ni avec l'appréciation sur la qualité de la formation initiale en gynécologie.

Les fréquences avec lesquelles les médecins généralistes ont suivi l'une des quatre pathologies prévenues par le vaccin sont détaillées dans le tableau suivant :

	Effectif	Ratio
Lésion cervicale maligne	351	71,6%
Lésion vulvaire maligne	91	18,6%
Cancer invasif du col	245	50,0%
Condylomes génitaux	380	77,6%
Aucune des 4 pathologies	64	13,1%

(Taux d'abstention : 0%)

Il n'y a pas de différence de score entre les médecins qui ont suivi au moins l'une de ces pathologies et ceux qui n'en ont rencontré aucune.

Pour l'une des quatre pathologies citées, 96 médecins (19,6%) déclarent avoir été confrontés à une situation clinique particulière susceptible d'influencer leur prescription du vaccin. 80 d'entre eux ont apporté un commentaire de précision. Mais seulement 53 sont effectivement en rapport avec une situation vécue.

L'analyse de ces situations permet d'établir la fréquence des termes les plus souvent utilisés. Cette analyse est résumée dans le tableau suivant :

	Nombre de citations	Ratio
Patiente jeune	25	47,2%
Cancer	24	45,3%
Dysplasie	17	32,1%
Condylome	15	28,3%
Fréquence	14	26,4%
Traitement lourd / difficile	10	18,9%
Décès	7	13,2%
Vécu de la patiente	5	9,4%

En dépit des commentaires soulignant que la pratique ne peut se fonder sur l'expérience personnelle (« L'expérience mauvaise peut marquer le praticien. Son vécu l'influence mais ne peut être sa référence » ou « La médecine par la preuve prime sur l'avis personnel du praticien »), le fait d'avoir été confronté à une situation pathologique particulière influence le praticien dans son comportement. Ces médecins sont plus nombreux à proposer le vaccin que les autres ($\chi^2 = 8,9$;

d.d.l.= 1 ; $p < 0,01$). En revanche, il n'existe pas de lien avec le niveau de connaissance de la recommandation.

b. Pratiques vaccinales

Le niveau de connaissance de la recommandation n'a pas de lien avec le fait de proposer ou non le vaccin ($\text{Khi}^2 = 3,29$; d.d.l.= 1 ; $p = 0,069$).

Concernant les habitudes de vaccination (suivi ou non des recommandations du calendrier vaccinal), la proposition de réponse « Autre » (accompagnée d'une liste de vaccins à cocher) a rendu l'analyse difficile. La question est donc écartée des résultats.

c. Compétences acquises modifiant la pratique

165 médecins déclarent être titulaires d'une compétence de nature à orienter leur activité d'omnipraticien, ce qui représente 33,7% des médecins participants. Parmi ces médecins, il apparaît que ceux qui possèdent l'une des quatre compétences suivantes : gériatrie, homéopathie, acupuncture et nutrition, ont un score moyen inférieur aux autres, tandis que ceux qui déclarent une activité au planning familial, en centre d'IVG et un DU de gynécologie ont un score significativement plus élevé, ce qui est représenté sur la figure ci-dessous :

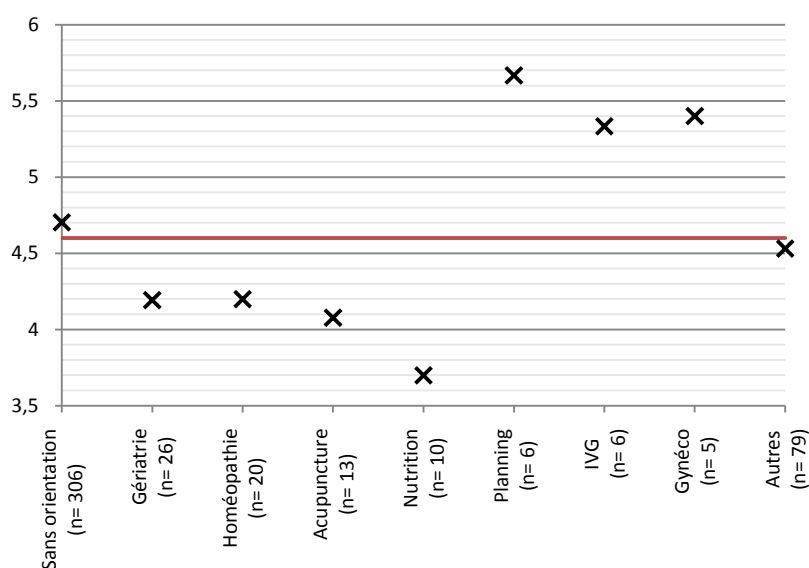


FIGURE 13: SCORE PRATIQUE MOYEN DES MEDECINS AYANT OU NON UNE ORIENTATION, ET SELON LA NATURE DE CETTE ORIENTATION

L'effectif de chaque classe est précisé entre parenthèses. La moyenne du score pratique de l'ensemble est figurée en rouge

Ces différences de scores par rapport à celui des médecins déclarant une autre compétence (pédiatrie, urgence, dommage corporel, etc...) ou à celui des médecins sans orientation sont significatives ($\alpha < 0,01$).

d. Le mode d'exercice

L'exercice en association est corrélé à une meilleure connaissance de la recommandation. En fait cette différence n'est pas significative chez les hommes, mais elle apparaît pour les femmes. Le score moyen des femmes travaillant en association est de 5,0 (écart type= 1,1 ; n= 135) contre 4,5 (écart type= 1,3 ; n= 43) pour celles qui travaillent seules ($\alpha < 0,01$).

Le score de connaissance de la recommandation n'est pas lié au fait d'être maître de stage, pas plus qu'à celui de participer à un programme d'EPP.

e. Influence des sources d'information

Les sources citées en ordre décroissant de fréquence se distribuent de la façon suivante :

	Effectif	Ratio
Presse médicale	330	67,9%
Laboratoire	318	65,4%
Formation médicale continue	265	54,5%
Recommandations officielles	229	47,1%
Publication d'études	86	17,7%
Autre	13	2,7%

(dans la rubrique « Autre » sont cités : une base médicamenteuse (5 fois) ; l'échange entre pairs (2 fois) ; internet (2 fois) ; les médias grand public ; le calendrier vaccinal ; étude de phase III ; « formations parallèles » ; *La Revue Prescrire* citée 9 fois a été réintégrée dans la catégorie « Presse médicale »).

Cependant, toutes les sources d'information sur le vaccin ne sont pas équivalentes. En comparant pour chaque source la moyenne du score de ceux qui y ont eu recours avec celle de ceux qui n'y ont pas eu recours, on constate que seules la recommandation et la FMC sont significativement associées à un meilleur score.

	Ont eu recours à :			
	la recommandation		la FMC	
	Oui	Non	Oui	Non
Effectif	229	261	265	225
Moyenne	4,8	4,4	4,7	4,5
Ecart type	1,35	1,32	1,21	1,50
Risque α	< 0,01		< 0,05	

L'association de la lecture de la recommandation avec la participation à une FMC se potentialise-t-il ?

	Ont eu recours à :			
	Reco+, FMC+	Reco+, FMC-	Reco-, FMC+	Reco-, FMC-
Effectif	126	103	139	122
Moyenne	4,8	4,8	4,7	4,2
Ecart type	1,09	1,24	1,11	1,13

Non, l'association des deux sources d'information n'améliore pas le score. En revanche, la différence de score est plus prononcée avec ceux qui n'ont utilisé aucune de ces deux sources ($\alpha < 0,001$).

Le nombre de sources d'information sur le vaccin varie pour chaque médecin entre 0 et 5. Le score croît avec le nombre de sources. Au-delà de trois sources les différences de score ne sont pas significatives.

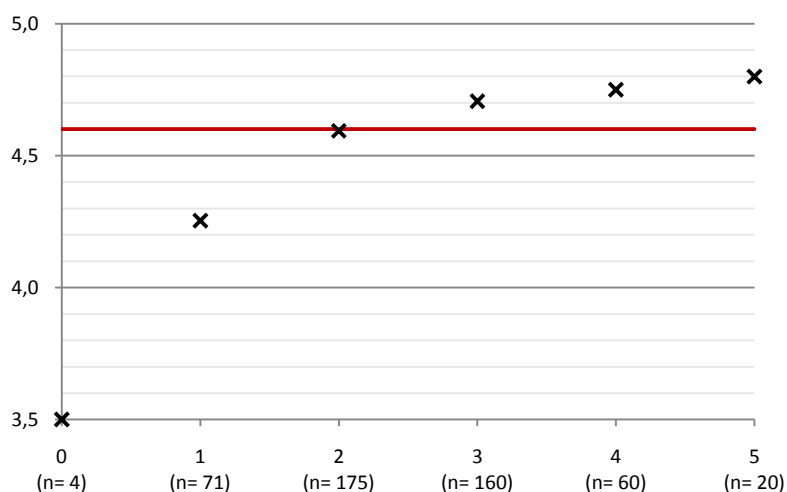


FIGURE 14: SCORE PRATIQUE MOYEN EN FONCTION DU NOMBRE DE SOURCES D'INFORMATION

L'effectif de chaque classe est précisé entre parenthèses. La moyenne du score pratique de l'ensemble est figurée en rouge

f. Le sexe

Le score des femmes est plus élevé (4,8 ; écart type= 1,09 ; n= 178) que celui des hommes (4,4 ; écart type= 1,18 ; n= 312). Cette différence est significative ($\alpha < 0,001$).

g. L'âge

Le diagramme suivant présente le score moyen par classe d'âge :

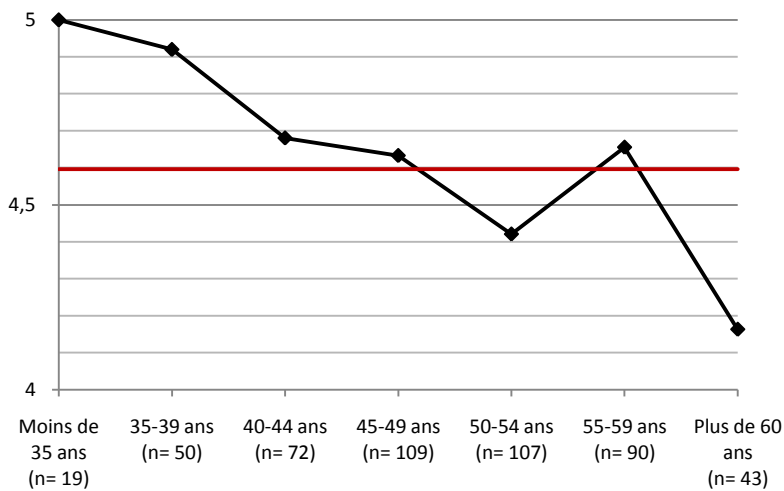


FIGURE 15: EVOLUTION DU SCORE PRATIQUE MOYEN EN FONCTION DE L'AGE DES MEDECINS

L'effectif de chaque classe est précisé entre parenthèses. La moyenne du score pratique de l'ensemble est figurée en rouge

(χ^2 de Pearson = 17,3 ; d.d.l.= 6 ; $p < 0,01$)

Il existe donc bien une relation significative entre l'âge et le score.

6. QUI SONT LES LECTEURS DE LA RECOMMANDATION SUR LE GARDASIL® ?

Le croisement des résultats permet de décrire les différences qui existent entre les médecins ayant déclaré s'être informés sur le vaccin en consultant la recommandation professionnelle et les autres. Nous l'avons vu précédemment, ils sont 46,7% (n= 229) à s'y être référés. Ceux-là sont significativement plus jeunes (moyenne : 47,5 ans, ET : 8,05 versus 50 ans, ET 7,91), et proportionnellement plus nombreux à exercer en association (51,3% versus 38,5%, $\chi^2 = 7,34$, $p = 0,006$). Ils déclarent en moyenne une activité gynécologique plus importante (en fréquence de consultation (5 versus 4,4 ; $\alpha < 0,01$) et en proportion de patientes suivies (4,6 versus 4 ; $\alpha < 0,01$)). Proportionnellement les maîtres de stage sont plus nombreux à l'avoir consultée (59,7% versus 44,4% ; $\chi^2 = 6,13$; $p = 0,013$).

Ils sont plus nombreux à consulter les recommandations de l'HAS (63,8% versus 26,7%, $\chi^2 = 17,6$, $p = 0,00002$), à s'en servir comme outil habituel de formation (57,4% versus 42,7%, $\chi^2 = 7,74$, $p = 0,005$), et à estimer que leur lecture a un impact sur leur pratique (53,9% versus 25,7%, $\chi^2 = 10,1$, $p = 0,0014$).

Et comme je l'ai mentionné précédemment, leur score est significativement plus élevé.

7. COMMENT LES GENERALISTES PERÇOIVENT-ILS LE VACCIN ?

a. Ceux qui le proposent

En majorité (79%, soit n= 387), les médecins déclarent proposer le vaccin à leurs patientes. A ce titre, les commentaires qui accompagnent leur réponse illustrent leurs motivations, qui s'articulent autour de cinq thèmes :

♦ La prévention (235 citations)

Il s'agit d'abord d'un acte de prévention dans sa dimension thérapeutique (189 citations, 48,8%), et comme une opportunité de dispenser une information aux jeunes patientes (41 fois, 10,6%) concernant (en ordre de fréquence d'apparition décroissante) le suivi gynécologique, les pathologies cervicales, les IST et la sexualité.

♦ Le vaccin lui-même (87 citations)

Sont cités : son efficacité (56 fois ; 14,5%), son innocuité (18 fois), sa simplicité de mise en œuvre (11 fois), le fait de disposer de suffisamment de recul (2 fois).

♦ La façon dont il est proposé (42 citations)

En premier lieu, 16 médecins précisent qu'ils le proposent systématiquement, 16 le font à la demande, 9 « aux femmes à risque » uniquement. Enfin 4 fois la dimension médico-légale est mise en avant.

♦ L'accueil réservé à un nouveau produit (44 citations)

Sous ce thème, je place les notions de progrès (13 fois), de bénéfice (13 fois), d'intérêt (11 fois), d'espoir (7 fois).

♦ Les pathologies évoquées (173 citations)

Elles sont le plus souvent associées aux notions de prévention et d'efficacité du vaccin. Sont cités (en ordre décroissant de fréquence d'apparition) : Le cancer (97 fois ; 25,1%), les dysplasies (21 fois), les condylomes (13 fois). Enfin les qualificatifs « graves » (23 fois) et « fréquentes » (17 fois) leur sont associés.

Néanmoins, l'adhésion au vaccin ne va pas sans critiques, les trois principales émises étant : le manque de recul (11 fois), le doute sur l'efficacité attendue sur les cancers (10 fois) et la pression marketing ressentie (8 fois).

b. Ceux qui ne le proposent pas

Ces critiques rejoignent celles des 44 médecins (9%) qui déclarent au contraire ne pas proposer le vaccin. La première raison invoquée porte sur le manque de recul (21 fois, 47,7%). Les médecins attendent la démonstration de son efficacité (11 fois, 25%) et de son innocuité (12 fois, 27,3%).

Deux autres récriminations ont trait au prix du vaccin (8 fois, 18,2%) et au matraquage marketing auprès du grand public (6 fois, 13,6%).

Enfin, 8 médecins craignent un impact négatif sur le suivi gynécologique des femmes vaccinées, 7 invoquent la primauté du frottis sur le vaccin et deux regrettent que les sommes investies dans la promotion du Gardasil® ne le soient pas dans une campagne de dépistage organisé.

8. COMMENT LES GENERALISTES UTILISENT-ILS ET PERÇOIVENT-ILS LES RECOMMANDATIONS DE L'HAS ?

Un médecin sur deux connaît l'existence de la recommandation HAS sur le vaccin Gardasil® (52,5%) contre 41,2% qui ne la connaissent pas. (Pour mémoire, ils sont 47,1% à déclarer la recommandation comme source d'information sur le vaccin).

83,7% des médecins interrogés (n= 410) déclarent consulter les recommandations de l'HAS. Mais les recommandations ne constituent un outil habituel de formation que pour 57,8% d'entre eux (soit 48,8% de l'ensemble des médecins), même s'ils sont 83,7% (343) à affirmer que leur lecture a un impact sur leur pratique.

Ces chiffres sont à mettre en parallèle avec les critiques formulées à propos des recommandations. Si les deux tiers déclarent les recevoir par courrier ou les consulter sur le site de l'HAS, 20% des médecins en revanche estiment que leur diffusion et leur accessibilité ne sont pas adaptées : soit qu'ils ne les reçoivent pas systématiquement et qu'ils ne savent pas où les chercher ; soit qu'ils regrettent de ne pouvoir s'y référer pendant le temps de la consultation (quelques uns suggèrent de les intégrer aux logiciels médicaux).

72,7% (n= 298) des médecins lecteurs de recommandations estiment que le fait qu'elles émanent de l'HAS est un gage de qualité. Sur les 67 commentaires qui accompagnent cet avis, 23 les placent comme une référence pour la pratique, 12 soulignent le fait qu'elles résultent d'une expertise, 10 en réfèrent à l'indépendance intellectuelle dans leur élaboration et enfin 5 commentaires ont trait à la qualité scientifique ou bibliographique de leur contenu. Néanmoins, dans leurs remarques, 12 médecins déclarent rester critiques, en confrontant les recommandations à d'autres sources comme *la Revue Prescrire* citée 5 fois et 6 estiment qu'elles ne sont pas adaptées à la pratique de la médecine générale.

A l'inverse, 16,1% des médecins interrogés (n= 66) remettent en cause la qualité de ces recommandations. Dans les 43 commentaires qu'ils joignent à leur réponse, 14 doutent de leur impartialité en suspectant des conflits d'intérêt avec les laboratoires ou l'assurance maladie, 9 les trouvent inadaptées à la pratique de la médecine générale, 3 leur reprochent un manque de rigueur dans leur contenu et 4 leur variabilité dans le temps les rendant contradictoires ; 7 enfin déclarent les confronter à l'avis de la « Revue Prescrire », leur « seule référence ».

IV. DISCUSSION

1. SUR LA METHODE

a. Les modalités pratiques de l'enquête

La diffusion du questionnaire par voie électronique (email d'invitation + site d'hébergement du questionnaire et des réponses) constitue une alternative intéressante à la voie postale, essentiellement en termes de temps (de déploiement, de diffusion et de recueil des données), de coût⁶ eu égard au nombre de médecins sollicités au cours de cette enquête et de suivi de l'enquête : la possibilité d'envoyer un rappel aux personnes qui n'ont pas encore participé accroît de façon significative le taux de réponse (voir figure 6). Une autre dimension réside dans l'interactivité du support : l'ajout de rubriques d'aide sans alourdir le questionnaire (elles n'apparaissent que si l'utilisateur les sollicite), le contrôle de validité des réponses avant leur enregistrement, l'affichage de questions conditionnées par les réponses précédentes ce qui limite les biais de réponses. Néanmoins, dans le cadre de cette enquête, c'est sur ce dernier aspect que la coexistence des deux supports a constitué un écueil. Les deux questionnaires (électronique et imprimé) n'étant pas exactement identiques dans leur forme, ont rendu difficile voire impossible l'analyse de certaines questions que j'ai dû renoncer à exploiter. C'est notamment le cas pour les questions 11 et 12 de la partie portant sur la connaissance de la recommandation, qui ont eu un fort taux d'abstention dans leur version électronique (46,9% et 52,7% respectivement, versus 9,2% et 33,8% dans leur version imprimée) dans la mesure où leur apparition était conditionnée par la réponse à la question 10 dont la formulation était ambiguë.

b. Les critères d'inclusion

Lors de la préparation de cette étude, j'ai inclus les médecins dits à exercice particulier (MEP) identifiés dans les Pages Jaunes sous les rubriques « médecins orientation acupuncture » et « médecins orientation homéopathie ».

L'expression MEP mérite une mise au point. Cette dénomination « médecins à exercice particulier » est apparue dans les années 70 pour désigner ceux dont la spécialité n'est pas reconnue par la sécurité sociale, comme l'acupuncture ou l'homéopathie ou toutes autres disciplines pour lesquelles ils ont été qualifiés. Cette dénomination repose sur une déclaration volontaire des médecins qui peuvent se définir à leur gré comme omnipraticien, spécialiste ou MEP et finalement, la délimitation de la catégorie des MEP est tout à fait floue lorsque qu'il s'agit notamment de les dénombrer ou de les décrire, car nombreux sont les médecins généralistes omnipraticiens qui ont une activité ponctuelle de MEP, mais qui ne se reconnaissent ni ne se déclarent comme tels. L'URML d'Ile de France remet en cause cette appellation de MEP aux motifs : que la majorité des médecins

⁶ par courrier, les frais s'élèvent à 1,41€ par médecin sollicité ; par mail ils sont de 0,24€ (ce prix inclut l'hébergement du site (17,8€ par an) et les frais téléphoniques pour la constitution de l'annuaire d'email des généralistes du département).

inclus dans cette catégorie ne se reconnaissent pas comme tels, qu'il est déontologiquement incorrect de tenir leur pratique pour particulière, que « *les orientations thérapeutiques d'un médecin ne préjugent pas d'une méthodologie univoque et universelle : la démarche médicale* » assise sur l'interrogatoire, l'examen clinique, la démarche diagnostique et la prise en charge thérapeutique [65], avec toutes les spécificités de notre activité de médecin de famille telles qu'elles sont décrites dans les 11 critères de la WONCA 2002 [67]. Elle lui préfère l'appellation de « médecins ayant une orientation particulière » « *pour désigner un médecin ayant une orientation thérapeutique préférentielle dans une démarche qui reste médicale avant tout.* »

Cette précision me semblait nécessaire car beaucoup d'enquêtes conduites auprès des médecins généralistes excluent les MEP, sans que cette exclusion soit toujours motivée, mais l'on peut soupçonner que leur pratique de la médecine soit a priori tenue pour différente de celle de ceux ne se déclarent pas MEP et qui pourtant pratiquent ponctuellement l'homéopathie ou l'acupuncture.

c. Le choix du score

Les questions retenues pour établir le 'score pratique' sur lequel se base l'analyse des facteurs de connaissance de la recommandation ont été choisies en raison de leur implication pratique au moment d'une consultation en rapport avec le vaccin. Ces questions portaient donc sur l'âge des jeunes filles éligibles à la vaccination (8 et 9), l'indication ou non chez les garçons (13), le nombre d'injections requises lors d'une primo vaccination (14), la durée démontrée du maintien de l'immunisation (16), le délai à respecter entre une injection et le début d'une grossesse (17). Initialement avait été retenue la connaissance d'un début d'activité sexuelle chez les jeunes femmes (10, 11 et 12), mais pour la raison exposée au paragraphe précédent, ces trois items ont été retirés du score.

S'il me paraît en effet essentiel pour la pratique de connaître l'âge à partir duquel et en deçà duquel le vaccin est recommandé (ne serait-ce que pour rester dans le cadre de l'AMM et permettre aux patientes d'être remboursées), au contraire, la méconnaissance du nombre de valences par exemple n'a pas d'incidence au cours d'une consultation (même s'il me semble préférable de le savoir, eu égard à notre rôle d'information auprès des patientes).

Quoique pratiques aussi, les questions relatives à une injection simultanée avec celle d'un autre vaccin, l'injection au cours d'une grossesse ou chez les patientes immunodéprimées n'ont pas été prises en compte dans le score, car elles correspondent à des situations marginales pour lesquelles les praticiens ont l'habitude de se référer à leur documentation en cours de consultation.

2. SUR LES RESULTATS

a. Les médecins

Sur la base des données recueillies, la représentativité des médecins du département est satisfaisante quoiqu'on observe deux variations. La première est une sur représentation des femmes, significative dans les classes d'âge inférieure à 40 ans. Il n'y a pas d'élément d'explication tangible qui ressorte des résultats, mais on peut supposer que les femmes peuvent se sentir plus concernées quand elles sont interpellées par un sujet touchant à la gynécologie. La seconde tient à l'inégalité par

rapport à la répartition géographique avec une prédominance de médecins exerçant en zone urbaine. En réalité cette donnée est entachée d'une forte abstention (un tiers des participants), ce champ étant volontairement facultatif dans le but de préserver l'anonymat. Il est possible que la mention du lieu d'exercice ait été moins renseignée par les médecins de zone rurale où les communes comptent peu de généralistes.

b. Connaissance de la recommandation

♦ Sur les questions du score pratique

La non-indication du vaccin chez le garçon, le nombre de 3 injections lors de la primo-vaccination et la nécessité de poursuivre les frottis malgré la vaccination sont trois éléments connus de l'ensemble des médecins.

Ce qui signifie que sur les 7 questions du score pratique, quatre seulement sont discriminantes. Y a-t-il des raisons pour lesquelles les quatre questions n'ont pas trouvé la même unanimité de réponse? L'enquête ne permet pas d'y répondre, car elle n'a été conçue que pour décrire l'état des connaissances acquises ; elle n'explore pas les causes des divergences avec la recommandation. Je vais proposer ici quelques éléments de réflexion.

♦ L'âge de vaccination

Si 71,8% des médecins connaissent l'âge cible de 14 ans pour la vaccination, ils sont en revanche moins de la moitié (40,2%) à connaître les limites d'âge (14 à 23 ans) pour lesquelles le vaccin est indiqué et remboursé en France. De façon marginale, neuf d'entre eux (1,8%) ont répondu 9 à 26 ans, qui sont les âges extrêmes recommandés mentionnés dans le rapport européen public d'évaluation (EPAR) du vaccin, publié par l'EMA (European medicines agency) [30].

Quoique mentionnées de façon explicite et récurrente par l'ensemble des sources d'information destinées aux praticiens, près d'un médecin sur deux (45,1%) a une idée assez imprécise des limites d'âge d'indication et de remboursement du vaccin, soit qu'il situe la limite inférieure en deçà de 14 ans, soit qu'il place la limite supérieure au-delà de 23 ans, ou les deux. Paradoxalement, l'afssaps, dans son suivi de surveillance du vaccin, mentionne que selon une enquête réalisée auprès d'un panel de médecins, 94% des prescriptions sont réalisées aux âges recommandés [1].

9 ans est donc l'âge, basé sur les études conduites sur le Gardasil, à partir duquel l'EMA préconise la vaccination [29]. Chaque pays membre de l'Union européenne fixe l'âge cible de la primo-vaccination en fonction des données dont il dispose sur l'âge d'entrée dans une sexualité active et sur l'acceptabilité de la vaccination par les patientes et leurs parents. En France, l'âge de 14 ans est justifié par le fait que seulement 3% des jeunes filles de cet âge ont débuté leur vie sexuelle, qu'il est plus aisé de leur dispenser une information sur la sexualité et les pathologies gynécologiques qu'à des adolescentes plus jeunes et qu'il permet de retarder au maximum l'immunisation dont on ignore la durée d'efficacité ; mais il est contesté car jugé trop tardif. Il est recommandé par exemple à partir de 11 ans aux Etats-Unis et en Italie, de 12 ans en Angleterre, en Belgique, en Allemagne, en Espagne.

La vaccination dite « de rattrapage » concerne les femmes âgées de 15 à 23 ans n'ayant pas eu de rapport sexuel, ou ayant moins de 12 mois d'activité sexuelle, donc potentiellement déjà infectées compte tenu de la contagiosité du papillomavirus. Dans le numéro spécial du *Quotidien du médecin* du 23 avril 2008 (premier journal médical en audience [42]), J.-L. Merguy précise que « *chez les femmes déjà infectées, le vaccin n'est globalement efficace qu'une fois sur deux à trois ans, il n'est donc pas logique de le proposer à des femmes non naïves, même s'il est significativement supérieur à un placebo* ». L'information est donnée brute et sans nuance. A l'opposé J. Monsonogo expose les différents scénarii possibles pour proposer une vaccination individuelle aux femmes âgées de plus de 26 ans [53]. Aux Etats-Unis, la vaccination de rattrapage est recommandée pour les jeunes filles de 13 à 18 ans seulement ; au-delà de 18 ans et jusqu'à 26 ans, l'indication du vaccin doit être discutée au cas par cas [56] (il est même précisé que cette indication dépend du nombre de partenaires et non de la période d'entrée dans la sexualité comme en France).

Comme on peut le constater, la question de l'âge fait l'objet d'un débat ouvert et contradictoire susceptible de brouiller les données émises par la recommandation.

♦ La durée d'acquisition d'une immunité

Un tiers des médecins (34,1%) savent que l'immunité est acquise pour une durée démontrée de 5 ans. 21,6% n'en ont aucune idée, mais pour plus du quart (26,7%), elle est acquise à vie. Si cette dernière réponse semble excessive, à ce jour, la réalité est au-delà des 5 années mentionnées par la recommandation. Avec un recul de plus de 5 ans, il est établi que la séroconversion développée après la primo vaccination reste forte avec un taux d'anticorps neutralisants élevé, en plateau ; la réexposition à l'antigène viral provoque une réponse anamnétique intense. Ces éléments suggèrent que la vaccination confère une protection durable [57].

Les connaissances sur la durée d'acquisition d'une immunité sont par nature en constante évolution, et la presse médicale générale en fait écho (le dernier article du *Quotidien du médecin* sur le sujet date du 10 septembre 2008). Ceci illustre très justement la nécessité des mises à jour régulières des référentiels.

♦ La grossesse

Pratiquement un tiers des médecins (30,6%) pensent qu'une grossesse peut débuter immédiatement après une injection, ce qui l'exposerait potentiellement à la survenue d'anomalies congénitales [34].

Pourtant, trois quarts des médecins savent que le vaccin ne peut être administré pendant la grossesse et les autres se sont abstenus de répondre (On peut aisément penser que ces derniers auraient recours à leur base de données médicamenteuse pour contrôler cette l'information).

Alors que la contre-indication pendant la grossesse apparaît dans la fiche BUM de l'HAS, le mois d'intervalle entre l'injection et le début d'une grossesse n'y figure pas, malgré la mise en garde de la recommandation. Pourquoi cette omission ? Peut-on se permettre d'exposer sans arrière pensée nos patientes à cette situation et ce risque ?

L'afssaps a diffusé en juillet 2008 son plan de gestion de risque (PGR) pour le Gardasil® [3]. Parallèlement au PGR national, le PGR européen comprend, outre 2 études observationnelles de pharmacovigilance classique (aux Etats-Unis et en Europe), une étude observationnelle en Norvège dont l'un des axes est l'évaluation du profil de tolérance en cas d'exposition pendant la grossesse et enfin la mise en place de registres de grossesses (opérationnels en France, aux Etats-Unis et au Canada) « afin de mieux décrire et analyser le profil de tolérance du vaccin chez les femmes exposées par inadvertance dans le mois précédant la conception et à tout moment de la grossesse. » Il n'est fait aucune mention du promoteur de ce registre, y compris dans le document émanant de l'EMEA [30].

Ma recherche d'informations sur ce registre des grossesses conduit vers une ressource hébergée sur le site du collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) sous la forme d'un document intitulé « *Que faire en cas de vaccination par le Gardasil® chez une femme enceinte ?* » [18], qui après un exposé des connaissances (f)actuelles et des interrogations, propose la conduite à tenir, en participant au registre de grossesses mis en place par... Sanofi Pasteur MSD.

Ce registre est donc accessible sur un des sites internet de Sanofi Pasteur MSD⁷. Sur la page dédiée aux professionnels de santé, on peut lire le texte suivant : « *Gardasil® est indiqué chez les femmes en âge de procréer, il est donc possible que des femmes soient par inadvertance vaccinées avec Gardasil® dans le mois précédent la grossesse ou au cours de celle-ci. Le registre grossesses est un programme établi pour évaluer les expositions prénatales à Gardasil® et continuer à surveiller le profil de tolérance du vaccin une fois commercialisé* ». On y lit également qu'« *au cours du développement clinique, aucun signal relatif à la sécurité du vaccin n'a été détecté lors de l'administration de Gardasil® pendant la grossesse.* » Pendant la grossesse certes (c'est le message reçu par les médecins), mais dans les trente jours précédents la grossesse, le doute subsiste et malheureusement, le message n'est pas bien passé.

De fait, le premier critère d'inclusion au registre est :

« *1- Une vaccination avec Gardasil® (Vaccin Papillomavirus Humain [Types 6, 11, 16, 18] Recombinant, adsorbé) dans le mois (30 jours) précédent la grossesse ou à n'importe quel moment au cours de celle-ci.* »

Tout ceci suggère que ce mois d'intervalle entre l'injection et le début d'une grossesse n'est peut-être pas mentionné suffisamment explicitement dans les documents destinés aux médecins.

Dernière réflexion avant d'en finir sur cette question : dans l'article du CNGOF, il est précisé : « *L'interprétation des différences observées quant à l'incidence des malformations est difficile du fait des limites de la population étudiée⁸ : il y a nécessité d'un enregistrement prospectif des cas d'exposition au vaccin pendant la grossesse.* ». Est-il acceptable d'entreprendre cette étude après une campagne soutenue pour une vaccination généralisée de nos patientes ? Est-il légitime de laisser la responsabilité de cet enregistrement au laboratoire qui commercialise le vaccin ? C'est ce que dénonce *la Revue Prescrire* lorsqu'elle reproche aux agences publiques de santé d'une part leur laxisme vis-à-vis des firmes qui se hâtent de vendre leur produit à grand renfort de publicité avant

⁷ A l'adresse : www.spmsdregistregrossesses.com

⁸ Effectivement, au cours des études de phase III, 5 cas de malformations ont été rapportés dans le groupe Gardasil® versus 0 pour le groupe placebo.

d'avoir réalisé les études minimum d'innocuité et d'autre part d'abandonner leur mission de vigilance aux laboratoires pharmaceutiques [49].

♦ Sur les autres questions

Nous l'avons vu et je le souligne ici à nouveau, un des résultats les plus significatifs de cette évaluation des connaissances est que tous les médecins savent (à l'exception de 4 qui se sont abstenus) que la vaccination ne peut se substituer au suivi par frottis de leurs patientes.

En revanche, les raisons pour lesquelles ce suivi reste nécessaire ne semblent pas aussi claires dans l'esprit d'une partie, quoique la question ne leur ait pas été posée directement. Il est en effet surprenant de constater que 18,6% d'entre eux pensent que le vaccin immunise contre tous les papillomavirus oncogènes, idée qui pourrait pourtant sembler en contradiction avec la poursuite des frottis (outre le fait qu'aucun vaccin ne soit efficace à 100%).

Dans ce même registre, un tiers des médecins ignore le nombre de génotypes contenus dans le vaccin. Ils se distribuent de la même façon entre ceux qui pensent que le vaccin protège contre tous les papillomavirus oncogènes et les autres.

En ce qui concerne les indications du vaccin, un médecin sur deux seulement (54%) connaît son indication contre les dysplasies de haut grade de la vulve. Ceci s'explique sans doute par la faible fréquence de la pathologie (bien qu'en constante augmentation, le cancer de la vulve ne représente que 3 à 5 % des cancers gynécologiques et leur incidence est faible 0,5 à 2 pour 100 000 selon les séries [4, 7, 11]) : cette enquête illustre à sa manière la faible prévalence de ces atteintes, 18,6% des généralistes ont été confrontés à une lésion vulvaire maligne (sans précision d'étiologie d'ailleurs), et ceux-là sont en moyenne plus âgés (51,4 ans), alors que les trois quarts des médecins ont déjà suivi une patiente pour une lésion cervicale maligne ou des condylomes (âge moyen 49,7 ans). Et sans doute encore du fait que les généralistes ne sont pas aussi sensibilisés à la recherche de ces lésions (pour lesquelles il n'existe pas de test de dépistage spécifique sinon une bonne paire d'yeux, une bonne expérience clinique et la biopsie), qu'ils le sont au dépistage des lésions du col pour lequel en majorité ils réalisent les frottis de leurs patientes [50].

Les dysplasies de bas grades du col et de la vulve, citée par respectivement 44,8% et 18,3% des participants, ne rentrent pas dans les indications du vaccin.

Si le vaccin Gardasil® est indiqué dans la prévention du cancer du col, en revanche, et malgré ce qu'ont répondu 73,3% des médecins, son efficacité vis-à-vis du cancer n'est pas démontrée compte tenu du délai de développement des lésions (on estime qu'il se passe 15 à 25 ans entre l'infection à papillomavirus et l'apparition d'un cancer invasif) et du recul insuffisant dont on dispose pour observer cet effet. En toute rigueur, c'est donc un effet attendu du vaccin résultant des données disponibles sur son efficacité sur les dysplasies de haut grade⁹, et de l'histoire naturelle du cancer du col. C'est pourtant sous cette dénomination : « vaccin contre le cancer du col de l'utérus » et non « vaccin contre les papillomavirus 6, 11, 16, 18 » qu'il est présenté à nos patientes. Et 87,1%

⁹ « Les dysplasies de haut grade du col de l'utérus (ou néoplasies intra-épithéliales du col de l'utérus) : CIN 2/3 prouvés histologiquement ont été utilisées comme marqueurs de substitution du cancer du col de l'utérus » pour étudier l'efficacité du vaccin dans les études de phase II et III.

des médecins ayant répondu qu'il est indiqué dans le cancer du col pensent que son efficacité est démontrée dans cette indication.

A mon sens, cette nuance est importante pour plusieurs raisons.

L'impact attendu du vaccin sur le cancer du col est comparable à celui de la vaccination contre le virus oncogène de l'hépatite B vis-à-vis du carcinome hépatocellulaire. L'exemple de Taiwan est tout à fait significatif de cette attente [41] : la prévalence du portage chronique du virus de l'hépatite B était de 15 à 20% au début des années 80. Un programme de vaccination des nouveau-nés nés de mères séropositives démarra en 1984, et fut systématisé à l'ensemble des nouveau-nés en 1986 puis graduellement élargi à l'ensemble des enfants et des jeunes adultes. La couverture vaccinale des nouveau-nés dépassait 90%. En 10 ans, la prévalence de l'hépatite B chez les enfants diminua de 10,5% à 1,7% et l'incidence du carcinome hépatocellulaire fut divisée par 4 (de 0,52 à 0,13 pour 100 000).

Etant donné la forte prévalence de l'HPV en France (et aussi partout ailleurs dans le monde), il est donc probable et attendu que les données épidémiologiques à venir confirmeront l'efficacité du vaccin sur l'incidence du cancer du col de l'utérus, mais dans un délai beaucoup plus long que ce qui a été observé pour l'hépatite.

Mais à la différence de l'hépatite B, il existe des souches de HPV oncogènes autres que 16 et 18, responsables de 30% des cancers. Comment cette proportion évoluera-t-elle du fait de la pression exercée sur les deux génotypes contenus dans le vaccin ? Et quel impact aura la vaccination sur le suivi du dépistage chez les femmes qui l'auront reçue ? Cette dernière problématique soulevée par la protection partielle conférée par le Gardasil® contre l'ensemble des papillomavirus oncogènes est formulée de la façon suivante dans l'avis rendu par la commission de la transparence [34]:

« Au vu des résultats des études démontrant l'efficacité vaccinale de GARDASIL dans les dysplasies de haut grade du col de l'utérus, les dysplasies de haut grade de la vulve et les verrues génitales externes, liées aux papillomavirus de types 6, 11, 16 ou 18, il est attendu de GARDASIL un impact important sur la réduction de la morbidité à court terme.

La transposabilité des données n'est pas assurée à long terme étant donné que :

- 30 % des cancers du col de l'utérus sont liés à d'autres types d'HPV oncogènes que ceux contenus dans GARDASIL. Si les femmes vaccinées se faisaient moins dépister, un risque d'augmentation de l'incidence et de la mortalité de ces cancers ne pourrait être écarté.

- la durée de la protection vaccinale n'est pas encore connue au-delà de 5 ans.

En conséquence, l'intérêt de santé publique attendu pour GARDASIL est modéré, sous réserve d'une couverture optimale des populations concernées par le dépistage organisé des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. »

A ce titre, on aimerait que les mêmes moyens investis pour la promotion du vaccin d'une part et pour la prise en charge de la vaccination par l'assurance maladie d'autre part, le soient pour le dépistage organisé notamment pour mobiliser la population des femmes les moins suivies par un dépistage individuel. Dans un rapport établi par la DREES [23], il est montré que sur la période 2003-

2005, le taux de couverture global estimé du dépistage n'atteint pas 60%, et que moins d'une femme sur deux réalise un frottis de dépistage après 55 ans. En dépit des avis les plus pessimistes, le dépistage est encore perfectible. Une politique volontariste et coordonnée de dépistage menée auprès des femmes et des professionnels pourrait optimiser le taux de couverture, comme en témoigne le programme pilote auprès de 5 départements français [24].

A la différence encore de Taiwan, la « stratégie » vaccinale choisie pour le vaccin Gardasil® repose sur un choix individuel : permettra-t-elle d'atteindre un taux de couverture suffisant pour bénéficier, en termes de santé publique, d'un effet sensible sur la diminution de la morbidité liée au cancer du col de l'utérus ? Les modélisations indiquent qu'avec un vaccin contre les papillomavirus 16 et 18 efficace à 90%, « la prévention de cancer du col ne serait que de 25% pour une couverture de 40% de la population, de 38% pour une couverture de 60% de la population et de 51% pour une couverture de 80% » [53]. Pour reprendre l'exemple de l'hépatite B, la couverture vaccinale de la population générale française est très décevante : 21,7%, avec d'importantes disparités selon les régions et les classes d'âges : 42% chez les enfants nés en 1988-89 qui avaient bénéficié du programme de vaccination systématique, 33% chez les enfants nés en 1990-91 et en 1997 et 24% chez les enfants nés en 2002-03 [8, 22]. Elle est bien en deçà des objectifs cohérents de santé publique pour espérer un impact sur la morbi-mortalité des pathologies induites par le virus de l'hépatite. Certes, l'histoire de la politique vaccinale contre le virus de l'hépatite B est très particulière mais, outre l'incapacité des pouvoirs publics à maintenir le cap de son programme de vaccination, elle illustre un aspect que souligne F. Denis :

« (...) les taux de couverture vaccinaux n'ont pas fait l'objet en France d'une surveillance cohérente et prospective et les connaissances dans ce domaine ne reposent pas, le plus souvent, sur des initiatives nationales mais sur des initiatives individuelles de chercheurs motivés par le sujet et sur des études parfois financées par l'industrie pharmaceutique, ce qui peut prêter à discussion même si leur crédibilité n'est pas en cause, mais ces études auraient dû être initiées par l'État. »

On peut craindre qu'aujourd'hui pour le Gardasil, la situation n'ait pas beaucoup évolué.

La cohérence d'une stratégie vaccinale repose sur « des buts clairs et tangibles », comme le rappelle A. Lippman [51], préliminaires à la mise en œuvre d'un programme de vaccination. Si les bénéfices individuels de la vaccination à court et à moyen termes sont bien établis, on peut s'interroger sur le bénéfice collectif et sur celui à long terme attendus lorsque le Ministère de la santé décide d'inscrire le Gardasil® à la liste des produits remboursables, (et donc de transférer le coût de la vaccination sur la solidarité nationale), sans préciser d'objectif à atteindre quant au taux de couverture vaccinale, ni prendre les moyens d'y parvenir. Les simulations démontrant l'intérêt économique de la vaccination tablent sur une couverture vaccinale de 80% [12], taux que je trouve très ambitieux sans une politique volontariste. Quel serait le bénéfice économique réel dans le cas d'une couverture vaccinale de 40% ou moins ?

L'histoire française du vaccin contre l'hépatite B n'est sans doute pas étrangère à ce silence.

A supposer qu'il soit un jour envisagé en France une politique incitative (publique et non commerciale comme elle l'est jusqu'à présent par la voix du laboratoire) de vaccination contre les papillomavirus, Lippman pose le problème d'une vaccination généralisée en ces termes. Le but est-il de réduire la morbi-mortalité attribuable au cancer du col ? Auquel cas il faudrait un vaccin contre

plus que les deux génotypes responsables de 70% des cancers. Ou est-ce d'éradiquer de la population les deux génotypes oncogènes les plus fréquents ? Dans ce cas, il faudrait étendre la vaccination aux garçons (bien que l'intérêt de cette extension soit très discutable étant donné la très faible incidence des lésions malignes imputables à ces deux virus chez l'homme [59] ; malgré tout cette indication est toujours l'objet de controverses). Ces deux alternatives pertinentes mettent en lumière la carence du discours qui accompagne l'AMM et le remboursement du vaccin en France. Lippman poursuit en rappelant que, quelle que soit la stratégie adoptée simultanément à la vaccination, il faut développer plusieurs programmes de médecine préventive de bon sens : informer le public au sujet des IST en général, des infections à papillomavirus en particulier, et du cancer du col (pour dissiper les inquiétudes soulevées par cette pathologie - qu'exploite, à mon sens, le spot promotionnel de Sanofi) ; mettre l'accent sur l'importance d'habitudes personnelles saines comme l'utilisation du préservatif, l'arrêt du tabagisme, un bon équilibre alimentaire. A-t-on entendu de telles recommandations dans l'information dispensée à propos du vaccin ?

Ces deux éléments (une protection partielle vis-à-vis de tous les génotypes oncogènes et l'absence de politique publique vaccinale claire) me font penser qu'il est abusif de présenter le vaccin Gardasil® au grand public comme un vaccin prévenant le cancer du col. J'aurais espéré que les généralistes soient eux aussi plus vigilants sur cette question, et quoique la présentation qu'il leur est faite du vaccin n'utilise pas ce raccourci de pensée très « marketing », ils sont trop nombreux pourtant à relayer ce message.

♦ SMR et ASMR

Le niveau de SMR du Gardasil® est connu par la moitié des médecins (48,6%), mais la connaissance de l'ASMR est faible (8,4%).

Une autre lecture des résultats de ces deux questions permet d'avoir une vision synthétique de la connaissance du SMR et de l'ASMR de 90% des médecins interrogés : 66,7% des médecins tiennent le SMR du Gardasil® pour majeur ou important, 23,3% s'abstiennent ; 59,2% des médecins tiennent l'ASMR pour majeure ou importante, 30,8% s'abstiennent.

Pourquoi l'ASMR du Gardasil® est perçue comme majeure ou importante ?

En fait, lorsqu'on examine la façon dont chaque médecin a répondu aux deux questions, on constate qu'en majorité ils attribuent le même niveau de SMR et d'ASMR au vaccin, suggérant que, pour ce médicament, la différence entre le SMR et l'ASMR n'a pas été perçue.

Pourquoi l'ASMR du Gardasil® n'est-elle ni majeure, ni importante, mais seulement moyenne ?

Compte tenu des éléments suivants [34]:

- « de l'absence de données concernant la durée de protection octroyée par le vaccin au-delà de 5 ans
- du profil de tolérance qui sera à confirmer dans les conditions réelles d'utilisation
- des effets potentiellement néfastes susceptibles d'être induits par la vaccination :

- *diminution de l'utilisation du préservatif, le vaccin pouvant être perçu comme une protection contre toutes les maladies sexuellement transmissibles*
- *diminution du recours au dépistage du cancer du col de l'utérus avec le risque de voir augmenter le nombre de cancers du col de l'utérus dus à des types d'HPV oncogènes autres que 16 et 18*
- *décalage de l'incidence du cancer du col vers un âge plus avancé si un rappel devait s'avérer nécessaire et si certaines femmes négligeaient d'y recourir*
- *sélection d'autres types d'HPV oncogènes. »*

Toutes ces objections faites au vaccin sont très peu mentionnées par les participants à cette enquête, mais il faut rappeler qu'il s'agissait de commentaires spontanés et que les médecins n'ont pas été directement interrogés sur ces éléments.

Rappelons à quelles fins ces données sont utiles. La commission de la transparence établit le SMR et l'ASMR d'un médicament après expertise scientifique. Le SMR d'un médicament est un critère établi d'une part en tenant compte de la gravité de la pathologie pour laquelle il est destiné, et d'autre part en tenant compte des caractéristiques du médicament : son efficacité, ses effets indésirables, sa place dans la stratégie thérapeutique, l'existence d'alternatives thérapeutiques, et enfin son intérêt pour la santé publique [35]. L'ASMR est un critère comparatif *« prenant en compte l'efficacité et la tolérance du médicament par rapport aux médicaments jugés comparables (...) et déjà disponibles »* [10]. Autrement dit, le SMR est une évaluation de la valeur absolue d'un médicament, l'ASMR sa valeur ajoutée par rapport aux traitements existants. Ces deux critères sont diffusés sous forme d'avis destinés d'une part au Ministère de la Santé et de la Sécurité sociale pour l'inscription du médicament sur la liste des spécialités agréées aux collectivités publiques et sur la liste des spécialités remboursables (le niveau du SMR fixant directement le taux de remboursement [32]), d'autre part au Comité économique des produits de santé pour négocier un niveau de prix avec le laboratoire pharmaceutique. Enfin, ils sont destinés aux professionnels de santé soit dans leur intégralité, soit sous forme synthétique (fiche BUM : Bon usage du médicament.)

Dans la fiche BUM du Gardasil, le SMR et l'ASMR figurent en bonne place : à la première page du document, dans un encadré orange intitulé « L'ESSENTIEL », en police de couleur bleue dans un paragraphe écrit en noir (voir reproduction en annexe 3) [36]. On peut néanmoins regretter que ces mentions ne soient pas immédiatement accompagnées de leur argumentation, leur donnant ainsi tout leur sens ; et qu'il faille pour cela se référer à l'avis de la commission de transparence, document moins accessible et moins didactique.

Les laboratoires sont tenus de présenter aux médecins, lors de la visite médicale, le niveau de SMR et d'ASMR de leurs produits. Cette présentation fait explicitement partie des exigences fixées par le référentiel de certification de la visite médicale [38] :

« Le contenu de la présentation orale doit être conforme aux lois et règlements en vigueur.

La présentation orale du délégué médical répond aux exigences fixées par la charte de la visite médicale.

Lors de la mise en situation du délégué médical, le responsable scientifique et médical vérifie, conformément à la charte, à partir d'une grille d'évaluation validée par le pharmacien responsable, notamment :

- le respect de la réglementation dans le message délivré ;*
- le respect des règles de publicité comparative ;*
- la conformité de l'information délivrée à l'avis de la commission de transparence (**présentation objective du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR)**) ;*
- la présentation du positionnement du médicament par rapport à son taux de remboursement, aux conditions de remboursement, au TFR, etc. ;*
- les informations relatives au bon usage du médicament. »*

Dans la Charte de la visite médicale, document élaboré en 2004 par le Conseil économique des produits de santé et les représentants des entreprises du médicament, la mention de l'ASMR figure à la rubrique « Déontologie du délégué médical vis-à-vis des entreprises concurrentes » :

« L'information délivrée par le délégué médical sur la spécialité dont il assure la promotion et sur les spécialités concurrentes à même visée thérapeutique et figurant dans la stratégie thérapeutique définie par la Commission de la Transparence doit être exempte de tout dénigrement et s'appuyer principalement sur les avis de la Commission de la Transparence. Le niveau d'Amélioration de Service Médical Rendu (ASMR) obtenu est présenté loyalement au médecin.

Le délégué médical s'abstient notamment de dénigrer les spécialités appartenant au même groupe générique que la spécialité présentée ainsi que d'inciter le prescripteur à s'opposer à la substitution par le pharmacien. »

Il n'est donc pas tant demandé aux visiteurs médicaux, en communiquant le niveau d'ASMR, d'apporter aux médecins une information pertinente pour les aider dans leurs choix de prescription, que de rester loyal vis à vis de la concurrence en positionnant leur produit, et en particulier des produits génériques (enjeux économique majeur pour le budget de l'assurance maladie). Force est de constater qu'il est plus avantageux de mettre en avant un haut niveau de SMR au détriment d'une ASMR défavorable [48].

Le SMR et l'ASMR ont donc plutôt une bonne visibilité auprès des médecins. Alors pourquoi en ont-ils une si faible connaissance ?

Nous avons vu que, bien que leur niveau repose sur une argumentation scientifique permettant d'attribuer aux médicaments leur place dans une stratégie thérapeutique, ces deux « indicateurs » ont été créés et sont utilisés à des fins économiques : pour fixer les prix et le taux de remboursement (la saga des déremboursements a souvent galvaudé la pertinence de ces indicateurs [47]). A destination des médecins, ces informations souffrent d'un manque d'explications didactiques pour les rendre intelligibles. Enfin, sans fustiger l'ensemble des professionnels du secteur de la visite médicale, on ne peut attendre de leur part qu'ils dispensent une information loyale susceptible de jouer contre leurs intérêts commerciaux.

Tout ceci explique peut-être que ces informations ne retiennent pas l'attention des médecins autant qu'on le souhaiterait, et qu'elles ne semblent pas être des critères efficaces dans leur choix thérapeutiques.

- ♦ L'injection simultanée avec un autre vaccin

Cette question est un point de détail de la recommandation. Pour les adolescentes qui suivent le calendrier vaccinal standard, il n'y a pas de rappel prévu à l'âge de 14 ans. Pour les autres ou les plus âgées, un rappel peut aisément être différé. Et si la situation se présente, en toute logique, les médecins consultent leur référentiel. Il n'en demeure pas moins que pour 29,8% des médecins interrogés, le Gardasil® peut être administré simultanément avec un vaccin autre que celui de l'hépatite B, le seul pourtant à avoir fait la preuve qu'il ne modifie pas la réponse immunitaire vis-à-vis des papillomavirus.

- ♦ Les débuts d'une activité sexuelle

Comme je l'ai signalé en début de discussion, les réponses aux trois questions portant sur l'indication du vaccin chez les jeunes femmes ayant débuté leur activité sexuelle (n°10, 11 et 12) sont sujettes à caution (du fait d'une part de la formulation maladroite de la question 10 qui a altéré la fiabilité des réponses, et d'autre part que l'affichage des deux questions suivantes dans la version électronique du questionnaire dépendait de cette réponse. cf. page 47). Elles ont donc été écartées du score.

La question 10 n'appelle donc aucun commentaire. En revanche, sans donner d'estimation chiffrée, on peut constater que si les médecins savent en majorité que le vaccin peut être prescrit chez les jeunes femmes dans leur première année d'activité sexuelle (vaccination dite « de rattrapage »), environ un quart seulement ont également la notion d'une moindre immunogénicité et efficacité de la vaccination dans cette population (du fait d'une probabilité élevée d'infection à papillomavirus dès les premiers rapports).

- ♦ L'indication à visée thérapeutique

La majorité des médecins sait que le vaccin n'a qu'une indication prophylactique et le point abordé dans le paragraphe précédent me laisse supposer qu'ils n'ont qu'une idée approximative des raisons de cette indication. En effet, pour être le plus efficace possible le vaccin doit être administré précocement avant l'infection au papillomavirus ; après les premiers rapports, le risque de contracter le virus croît et, chez une femme non naïve, l'efficacité du vaccin est limitée voire nulle. Le vaccin n'a aucune incidence sur des lésions constituées.

c. Sur les facteurs identifiés comme influençant la connaissance de la recommandation

Tous les facteurs d'appropriation des RM cités dans la revue de la littérature de J. Bouvenot n'ont pas été testés dans la présente étude. Un auto-questionnaire ne semble pas des plus adaptés pour évaluer, par exemple, la capacité d'un médecin à admettre ses limites, ses erreurs, son ignorance, etc... J'ai donc fait une sélection des facteurs qui m'ont paru pouvoir être mis en œuvre le plus aisément.

- ♦ Premier facteur testé : la RM apporte une réponse à un besoin ressenti.

Pour approcher cette notion de « besoin ressenti », je suis parti de l'idée qu'un praticien peut éprouver le besoin de s'approprier la recommandation sur le vaccin, parce qu'il a, par goût ou par nécessité, développé ses compétences en gynécologie ou parce qu'il est souvent sollicité pour des motifs gynécologiques et qu'il éprouve le besoin de se former en conséquence. C'est donc sur cette hypothèse que j'ai proposé aux médecins d'évaluer de façon subjective sur une échelle visuelle, la place qu'occupe la gynécologie dans leur activité (en fréquence de motif de consultation et en proportion de leur patientelle dont ils assurent le suivi gynécologique). L'intérêt personnel pour la gynécologie et leur appréciation sur la qualité de leur formation initiale en gynécologie sont deux facteurs supplémentaires que j'ai testés. Le résultat attendu pour ces échelles était donc d'observer un score de connaissance de la RM évoluant dans le même sens que les scores de ces quatre items.

En réalité, ce qui était attendu n'est observable que pour les deux premières propositions (fréquence et proportion), laissant supposer que le niveau de connaissance de la RM répond à une nécessité de terrain (la fréquence de sollicitation par les patientes). On pourrait objecter que ce résultat est biaisé par le fait que ce score soit basé sur des questions d'ordre pratique. En effet on pourrait supposer qu'un score pratique élevé chez un médecin déclarant une activité fréquente soit l'effet de la répétition des consultations plus que celui de l'acquisition de connaissances. Mais la même corrélation est observée avec le score total qui, lui, contient des questions plus générales.

La deuxième modalité utilisée pour approcher cette notion consistait à interroger les médecins sur la (les) compétence(s) acquise(s) susceptible(s) d'écarter leur activité d'une pratique généraliste, d'omnipraticien. Il ressort de cette question que les scores sont significativement moins élevés pour les médecins déclarant une compétence en gériatrie, homéopathie, acupuncture et nutrition. Au contraire, les scores sont significativement plus élevés pour ceux qui ont déclaré une activité au planning familial, au centre d'ivg, ou une compétence en gynécologie. On devine aisément le dénominateur commun entre ces derniers : leur activité est plus particulièrement orientée vers une patientelle de femmes. Que ces médecins aient un meilleur niveau de connaissance que la moyenne était attendu. Pour les premiers, il est probable que les raisons de ces scores inférieurs à la moyenne recouvrent des réalités différentes. On peut supposer que les médecins qui ont orienté leur activité vers la gériatrie ont une patientelle plus âgée que celle des autres et que le Gardasil® n'occupe pas une place aussi importante dans leur exercice. Pour les médecins qui déclarent une orientation en homéopathie, acupuncture et nutrition, les spécificités de leur orientation peuvent être une source d'explication. Dans l'étude menée par l'URML d'Ile-de-France auprès des médecins ayant une orientation particulière [65], la façon dont ils se positionnent vis-à-vis de leurs patients est de ce

point de vue intéressante : ils sont moins enclins à être choisis comme médecin traitant. Ils n'encouragent pas leurs patients à les consulter pour tous leurs problèmes, ils se présentent moins souvent à leurs patients comme des médecins de premier recours. Enfin, ils consultent plus souvent que les omnipraticiens à la demande d'un confrère qui les sollicite comme spécialistes [65]. On peut supposer qu'ils considèrent la vaccination hors du champ de leurs activités. D'ailleurs, 85% des médecins qui ont refusé d'être inclus dans cette étude étaient des homéopathes (15), des acupuncteurs (14) ou des nutritionnistes (5). Ils motivaient leur refus par le fait qu'ils ne se sentaient pas concernés par la vaccination.

La troisième approche a consisté à leur demander s'ils avaient déjà suivi des patientes pour une ou plusieurs des quatre pathologies prévenues par le vaccin. L'hypothèse à tester était de savoir si ces situations cliniques pouvaient augmenter la réceptivité des médecins au Gardasil® et donc améliorer leur niveau de connaissance. Mais il n'en est rien. Cette question allait avec une autre leur demandant de préciser en quelques mots une situation clinique particulière susceptible d'influencer leur prescription du vaccin. L'idée était de voir si une situation émotionnellement marquante pouvait avoir une influence sur l'acceptation du vaccin et de sa recommandation par les médecins. Le taux de participation à cette question est faible (19,6%) et les réponses sont disparates. Il faut dire que la question était mal formulée et que l'intention que j'y avais mise n'a pas été perçue. De plus, un auto-questionnaire n'est pas un outil adapté pour appréhender les émotions du sujet interrogé. Très logiquement, les résultats escomptés sont absents, et tout aussi logiquement, il ressort des réponses que les médecins qui ont été confrontés à une situation clinique particulière proposent plus systématiquement le vaccin que les autres. En somme, c'était bien cette question qui leur avait été posée.

La question portant sur les habitudes vaccinales avait été choisie initialement pour servir d'étalon dans le questionnaire. « Vous suivez toutes les recommandations vaccinales » ou « vous ne faites que les vaccins obligatoires » devaient être deux propositions permettant de sérier les médecins pour ensuite comparer leurs réponses respectives. L'ajout d'une liste de vaccins à cocher en a modifié la finalité, et les réponses obtenues sont inanalysables. La coexistence des deux formats du questionnaire (imprimé et électronique) a contribué à la pagaille.

♦ L'effet de l'âge

Il existe une liaison significative entre l'évolution du score pratique et l'âge des praticiens. Les scores sont d'autant plus élevés qu'ils sont jeunes et inversement. Le pic observé dans la classe d'âge 55-59 ans correspond à des scores supérieurs à la moyenne du tiers des participants de cette classe d'âge. Il s'agit de médecins âgés de 56 à 58 ans. Je n'ai pas trouvé d'élément dans les résultats qui puissent expliquer ces scores élevés.

♦ L'exercice seul/en association

Hommes et femmes pris ensemble, il n'y a pas de lien statistique entre le niveau de score et cette variable. En revanche les femmes qui travaillent en association ont un score significativement plus élevé que celles qui exercent seules. Je n'ai pas là non plus d'explication.

- ♦ Vous aurez sans doute remarqué qu'il est fait mention des maîtres de stage comme une entité à part.

Ce groupe de médecins a été isolé lors de l'initiation de l'étude, car à l'époque, ils participaient à un autre travail portant sur le Gardasil® basé sur la méthode de l'observation participante. Leur participation a donc été différée de 3 semaines. Comme d'une part ces praticiens avaient été sensibilisés à la recommandation et que d'autre leur fonction de maître de stage les dispose à entretenir une relation didactique avec les étudiants, j'avais supposé que ces deux circonstances leur seraient favorable, et qu'ils auraient un score plus élevé que la moyenne. En réalité, rien de cela n'est observable.

- ♦ Concernant leurs sources d'information sur le vaccin

La presse médicale est la première source d'information sur le vaccin (66,9%), suivie de la visite médicale (65,4%) puis de la FMC (54,5%). Les recommandations officielles ne sont citées que par moins de la moitié des médecins (46,9%), alors que 52,5% en connaissent l'existence. Suivent enfin les études (17,7%) et d'autres sources diverses (4,6%) parmi lesquelles *la revue Prescrire* (citées 9 fois) qui semble bénéficier d'un statut à part dans la presse médicale.

Parmi toutes ces sources, celles qui apparaissent les plus efficaces pour acquérir un niveau de connaissance au-dessus de la moyenne sont la recommandation et la FMC. Aucune autre n'apporte de bénéfice par rapport à un niveau moyen des connaissances. Les deux sources les plus efficaces ne se potentialisent pas. Multiplier les sources d'information n'apporte aucun bénéfice si ce n'est peut être celui de la répétition qui serait un pis-aller au fait qu'elles appartiennent toutes à la catégorie des moyens de diffusion passive (encore que les modalités des FMC ne sont pas détaillées), celles-là mêmes qui sont reconnues pour avoir le moins d'impact.

Concernant les recommandations de l'HAS, 83,7% des médecins déclarent les consulter, mais moins d'un médecin sur deux les utilise comme outil de formation. Ce chiffre contraste avec celui de l'enquête menée par l'ORS des Pays de Loire auprès d'un panel de médecins généralistes de la région [58]. Deux tiers y affirment les utiliser « souvent » ou « très souvent » pour le choix de leurs prescriptions et/ou de la prise en charge de leurs patients. Dans cette même enquête, seulement 32% déclarent utiliser les informations délivrées par les laboratoires pour faire le choix. Il apparaît pourtant que la visite médicale est leur première source d'information sur le médicament avec la presse.

Un médecin sur deux reçoit les recommandations de l'HAS par courrier, un tiers fait la démarche d'aller les consulter sur le site de l'HAS. Le site est d'ailleurs plutôt sous utilisé par les professionnels de santé [17]. 20% des médecins déclarent ne pas les recevoir régulièrement et ne pas savoir où les chercher.

3. LES LIMITES DE CETTE ETUDE

Si l'on veut être rigoureux pour étudier les facteurs modifiant l'acquisition et le niveau de connaissance de la recommandation, la méthode utilisée ne serait pas celle que j'ai suivie. Pour appréhender les facteurs liés aux praticiens, il aurait fallu par exemple que tous les médecins disposent à un instant T0 de la même source d'informations (le même texte de recommandation), et qu'ensuite je les interroge à T1 pour que des comparaisons soient ensuite pertinentes. La multiplicité des sources d'informations sur le vaccin me permet au mieux de dégager quelques tendances au milieu d'un bruit de fond.

Pour améliorer ma méthode, mon questionnaire aurait dû poser une question du type : « Votre pratique professionnelle est-elle guidée par les recommandations ? » comme question étalon servant de support à l'analyse statistique. J'ai essayé de faire jouer ce rôle à quelques questions à postériori, mais sans succès.

L'analyse univariée est un facteur limitant. Certains facteurs m'ont paru intriqués sans que je puisse identifier les variables possiblement dépendantes les unes des autres. (par exemple les variables sexe, âge, seul/en association)

L'utilisation des échelles visuelles de 0 à 10 est contestable. J'aurais dû utiliser des échelles validées. Je ne l'ai pas fait faute de les connaître et de les maîtriser. Néanmoins en croisant les données, j'ai pu constater qu'elles ont une cohérence interne et que les réponses qu'elles ont enregistrées, bien que subjectives, n'étaient pas totalement aléatoires.

J'ai déjà signalé d'autres échecs : questions mal formulées et donc non contributives, cohabitation de deux questionnaires non exactement superposables. Une question qui attend à la fois une réponse binaire et un élément rédactionnel comme celle-ci : « vous avez choisi de proposer le vaccin à vos patientes » est une autre erreur. Il m'a semblé que son taux d'abstention élevé (12%) en était la cause. Il aurait été si simple de poser deux questions distinctes. (« vous avez... : OUI/NON » puis « pourquoi ? »). La question sur les habitudes vaccinales aurait pu être contributive si j'avais choisi l'une des deux formes (QCM ou liste à cocher) ou les deux sous forme de deux questions distinctes.

Cette étude conduite auprès de 490 médecins généralistes permet de faire un point précis sur leurs connaissances de la recommandation portant sur l'usage du vaccin anti papillomavirus Gardasil® récemment commercialisé. Trois points sont à souligner :

L'essentiel de ce qui est à connaître est connu (moyenne de 4,6 réponses justes sur 7 questions), et mises à part les connaissances d'ordre pratique sur le vaccin, l'acquisition des autres informations contenues dans la recommandation est juste moyenne (5 réponses justes sur 10 questions). Certaines erreurs commises sont probablement le fait d'omissions ou de carences dans les informations qui leurs ont été transmises (par exemple la notion du délai d'attente d'un mois entre l'injection du vaccin et le début d'une grossesse). De plus, un texte de recommandation fige les connaissances dès l'instant qu'il est diffusé et ne peut rendre compte des évolutions avec la même réactivité que la presse médicale, principale source d'information des médecins. Ceci peut être à l'origine de certaines distorsions observées (par exemple sur la durée de l'immunité). Il apparaît néanmoins que les médecins, sur ce produit particulier, n'ont pas été sensibles à certaines nuances importantes de la recommandation (comme l'efficacité non démontrée du vaccin sur la prévention du cancer du col ou les différences de niveaux entre SMR et ASMR). Je pense que cette absence de nuances peut être imputée à une information orientée et abusive de la part du laboratoire qui commercialise le vaccin.

Le niveau de connaissance semble avant tout dépendre d'une nécessité pratique. Plus grande est la fréquence à laquelle le praticien est sollicité à propos du vaccin, meilleures sont ses connaissances. Ainsi le score moyen des médecins ayant une orientation d'activité qui privilégie la gynécologie est significativement plus élevé que celui des médecins ayant une orientation pratique qui diminue la fréquence des consultations en rapport avec le vaccin (gériatrie, homéopathie, acupuncture et nutrition) (supérieur à 5 versus 4,2 ou moins ; $\alpha < 0,01$). L'effet de l'âge est sensible : le score des jeunes médecins est supérieur à la moyenne alors que celui des plus âgés est inférieur (5 versus 4,2 ; $\alpha < 0,01$). Et les femmes sont plus performantes que les hommes (4,8 versus 4,4 ; $\alpha < 0,001$). Les autres facteurs testés ne paraissent pas avoir d'influence, mais je pense que certaines maladresses méthodologiques ont pu affecter la qualité des résultats.

Moins d'un médecin sur deux utilise les recommandations de l'HAS pour se former, et la recommandation concernant le Gardasil® ne fait pas exception à ce constat. Elle apparaît pourtant être la source qui a, avec la FMC, le meilleur impact sur le niveau des connaissances (4,8 versus 4,2 ; $\alpha < 0,01$). Tous les documents auxquels ont eu recours les médecins pour s'informer sur le vaccin appartiennent à la catégorie des moyens de diffusion dite « passive ». Or il est démontré que ce mode de diffusion n'a que peu d'impact, voire aucun, sur l'acquisition des connaissances et l'évolution des pratiques. L'HAS devrait réellement revoir sa stratégie de diffusion des recommandations auprès des professionnels de santé.

BIBLIOGRAPHIE

1. afssaps, *Gardasil° : premier bilan de la surveillance des risques en France*. 2008, Paris. 2 p.
2. afssaps, *Mise sur le marché du vaccin pour la prévention d'infections liées au virus papilloma*. 2006, Paris. 2 p.
3. afssaps, *Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique GARDASIL® - Sanofi Pasteur MSD*. 2008, Paris. 2 p.
4. Akerman, G., et col., *Epidémiologie des néoplasies vulvaires intraépithéliales*. Gynecol Obstet Fertil, 2007. **35**(12): 1251-6.
5. ANAES, *Efficacité des méthodes de mise en oeuvre des recommandations médicales*. 2000, Paris. 48 p.
6. ANAES, *Les recommandations pour la pratique clinique. Bases méthodologiques pour leur réalisation en France*. 1999, Paris. 31 p.
7. Ansink, A., *Vulvar squamous cell carcinoma*. Semin Dermatol, 1996. **15**(1): 51-9.
8. Antona, D., et col., *Couverture vaccinale des enfants et des adolescents en France: résultats des enquêtes menées en milieu scolaire, 2001-2004*. Bull Epid Hebdo, 2007. **2007**(6): 45-5.
9. Aubin, F., et col., *Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: a Large French National Study (EDiTH IV)*. Clin Infect Dis, 2008. **47**(5): 610-5.
10. Avouac, B., *Préface: La commission de la transparence*, extrait de *Fiches de transparence*. 1997, Ministère du travail et des affaires sociales: Paris. 231 p.
11. Aynaud, O., et col., *Carcinomes intraépithéliaux et carcinomes invasifs de la vulve, du vagin et du pénis en Ile de France. Enquête PETRI sur 423 cas*. Ann Dermatol Venereol, 2000. **127**(5): 479-83.
12. Bergeron, C., et col., *Cost-effectiveness analysis of the introduction of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in France*. Int J Technol Assess Health Care, 2008. **24**(1): 10-9.
13. Bergeron, C., et col., *Coût de la prise en charge des frottis anormaux et des néoplasies intraépithéliales du col de l'utérus en France*. Bull Epid Hebdo, 2007. **2007**(1): 4-3.
14. Boshart, M., et col., *A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer*. EMBO J, 1984. **3**(5): 1151-7.
15. Boulanger, J.C., et col., *Epidémiologie de l'infection à HPV*. Gynecol Obstet Fertil, 2004. **32**(3): 218-23.
16. Bouvenot, J., et col., *Facteurs influençant l'appropriation des recommandations médicales par les médecins*. Presse Med, 2002. **31**(39 Pt 1): 1831-5.

17. Caniard, E., *Les recommandations de bonnes pratiques : un outil de dialogue, de responsabilité et de diffusion de l'innovation*. 2002: 93.
18. CNGOF. *Que faire en cas de vaccination par le Gardasil® chez une femme enceinte?* CNGOF, 2007. [consultée le 24/10/2008], lien: http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_17.HTM.
19. de Villiers, E.M., et col., *Classification of papillomaviruses*. Virology, 2004. **324**(1): 17-27.
20. Delvenne, C. et F. Pasleau, *Comment résoudre en pratique un problème diagnostique ou thérapeutique en suivant une démarche EBM?* Rev Med Liege, 2000. **55**(4): 226-32.
21. Denis, F., et col., *Clairance, persistance et récurrence de l'infection à papillomavirus*. Gynecol Obstet Fertil, 2008. **36**(4): 430-40.
22. Denis, F., et col., *Evolution des stratégies vaccinales et couverture vaccinale contre l'hépatite B en France, pays de faible endémie*. Med Mal Infect, 2004. **34**(4): 149-58.
23. DREES, *Dépistage du cancer du col de l'utérus*, extrait de *L'état de santé de la population en France - Rapport 2007*. 2007: Paris. 2 p.
24. Duport, N., et col., *Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Evaluation épidémiologique des quatre départements "pilotes"*. 2007, Paris: INVS. 35 p.
25. Durieux, P., *"Evidence-Based Medicine". Une médecine normalisée ou la promotion de l'esprit critique?* Presse Med, 1998. **27**(37): 1900-4.
26. Durieux, P. et N. Roche, *Les recommandations pour la pratique clinique*. Ann Med Interne (Paris), 1995. **146**(6): 438-46.
27. Durieux, P., et col., *Mise en oeuvre des recommandations médicales: revue systématique de revues systématiques*. Gastroenterol Clin Biol, 2000. **24**(11): 1018-25.
28. Durst, M., et col., *A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1983. **80**(12): 3812-5.
29. EMEA, *Rapport européen public d'évaluation (EPAR) - Gardasil®: Résumé de l'EPAR à l'intention du public*. 2006, Londres. 2 p.
30. EMEA, *Rapport européen public d'évaluation (EPAR) - Gardasil®: Scientific discussion*. 2006, Londres. 40 p.
31. Fraser, C., et col., *Modeling the long-term antibody response of a human papillomavirus (HPV) virus-like particle (VLP) type 16 prophylactic vaccine*. Vaccine, 2007.
32. Grandfils, N., *Drug price setting and regulation in France*. 2008, Paris: IRDES. 25 p.
33. Gueguen, G., *L'administration des enquêtes par internet, IXème conférence de l'AIMS*. 2000: Montpellier. 22 p.
34. HAS, *Avis de la commission de la transparence sur le vaccin Gardasil®*. 2007, Paris. 18 p.
35. HAS, *Fiche technique - Définition du SMR*. 2007, Paris. 3 p.

36. HAS, *Quelle place pour le vaccin Papillomavirus humain (Gardasil®) dans la prévention du cancer du col ?* 2007, Paris. 4 p.
37. HAS, *Recommandation du collège de la HAS sur les vaccins préventifs de l'infection par les papillomavirus (HPV) - Gardasil® et Cervarix®.* 2008, Paris. 42 p.
38. HAS, *Référentiel de certification de la visite médicale.* 2008, Paris. 88 p.
39. Haynes, R.B., et col., *La compétence du clinicien à l'ère de la médecine fondée sur les niveaux de preuve et de la décision partagée avec les patients.* EBMJ, 2003(34): 5-4.
40. Haynes, R.B., et col., *Transferring evidence from research into practice: 1. The role of clinical care research evidence in clinical decisions.* ACP J Club, 1996. **125**(3): A14-6.
41. Huang, K. et S. Lin, *Nationwide vaccination: a success story in Taiwan.* Vaccine, 2000. **18 Suppl 1**: S35-8.
42. IPSOS. *Audience de la presse médicale.* 2006. [consultée le 03/10/2008], lien: www.ipsos.fr/Canallpsos/articles/1781.asp.
43. Journal Officiel de la République française, *Arrêté du 5 juillet 2007 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.* JO du 11 juillet 2007, 2007. **159**(39): 2.
44. Journal Officiel de la République française, *Arrêté du 5 juillet 2007 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.* JO du 11 juillet 2007, 2007. **159**(37): 23-2.
45. Journal Officiel du Parlement européen, *Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.* Journal Officiel, 2001.
46. Kulbertus, H., *Les "guidelines" en médecine contemporaine. Que représentent-elles? Quelles implications potentielles peut-on en attendre? Que doit-on exiger?* Rev Med Liege, 2000. **55**(4): 253-9.
47. La Revue Prescrire, *Assez de blabla!* La Revue Prescrire, 2003. **23**(240): 401-1.
48. La Revue Prescrire, *Ne pas confondre SMR et ASMR.* La Revue Prescrire, 2000. **20**(210): 673-1.
49. La Revue Prescrire, *"Plans de gestion des risques": pas rassurants du tout.* La Revue Prescrire, 2007. **27**(282): 258-2.
50. Levasseur, G., et col., *L'activité gynécologique des médecins généralistes en Bretagne.* Sante Publique, 2005. **17**(1): 109-19.
51. Lippman, A., et col., *Human papillomavirus, vaccines and women's health: questions and cautions.* CMAJ, 2007. **177**(5): 484-7.
52. Monsonogo, J., et col., *Incidence, prise en charge et coût des condylomes acuminés anogénitaux chez les femmes consultant leur gynécologue en France.* Gynecol Obstet Fertil, 2007. **35**(2): 107-13.

53. Monsonogo, J., *Prévention du cancer du col utérin (II): vaccination HPV prophylactique, connaissances actuelles, modalités pratiques et nouveaux enjeux*. Presse Med, 2007. **36**(4 Pt 2): 640-66.
54. Mougin, C., et col., *Histoire naturelle des infections à papillomavirus*. Rev Prat, 2006. **56**(17): 1883-9.
55. Munoz, N. et A.C. Jacquard, *Quelles données épidémiologiques sont nécessaires pour la mise en place de la vaccination contre le papillomavirus humain?* Presse Med, 2008. **37**(10): 1377-14.
56. National Guideline Clearinghouse. *American Cancer Society guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors*. www.guideline.gov, 2007. [consultée le 12/10/2008], lien: http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15&doc_id=11876&nbr=6078#s32.
57. Olsson, S.E., et col., *Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine*. Vaccine, 2007. **25**(26): 4931-9.
58. ORS Pays de Loire, *Conditions d'exercice des médecins généralistes des Pays de la Loire en 2007*. 2008, Nantes. 16 p.
59. Partridge, J.M. et L.A. Koutsky, *Genital human papillomavirus infection in men*. Lancet Infect Dis, 2006. **6**(1): 21-31.
60. Pretet, J.L., et col., *Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study*. Int J Cancer, 2008. **122**(2): 428-32.
61. Pretet, J.L., et col., *Human papillomavirus genotype distribution in high grade cervical lesions (CIN 2/3) in France: EDITH study*. Int J Cancer, 2008. **122**(2): 424-7.
62. Pretet, J.L., et col., *La vaccination contre les infections à papillomavirus*. Rev Prat, 2006. **56**(17): 1914-8.
63. Riethmuller, D., *Lésions ano-génitales à papillomavirus chez la femme*. Rev Prat, 2006. **56**(17): 1893-8.
64. Rose, R.C., et col., *Expression of human papillomavirus type 11 L1 protein in insect cells: in vivo and in vitro assembly of viruslike particles*. J Virol, 1993. **67**(4): 1936-44.
65. URML Ile de France, *Voyage au centre de vos pratiques. Mieux identifier les particularités d'exercice des omnipraticiens en Ile-de-France*. 2008, Paris. 51 p.
66. Winer, R.L., et col., *Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women*. N Engl J Med, 2006. **354**(25): 2645-54.
67. WONCA Europe, *La définition européenne de la médecine générale - médecine de famille*. 2002, Ljubljana. 52 p.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1: Séquences du génome de l'HPV 16	9
Figure 2: HPV 16 vu en microscopie électronique	9
Figure 3: Histoire naturelle des infections par les papillomavirus	13
Figure 4: Taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus en fonction de l'âge	15
Figure 5: Modèle actualisé de décision clinique fondée sur les niveaux de preuves	19
Figure 6: Comparaison des cinétiques de réponse par mail et par courrier	31
Figure 7: Pyramide des âges des 490 médecins participants	32
Figure 8: Proportion de femmes par classe d'âge	32
Figure 9: Distribution des questionnaires en fonction du score total	38
Figure 10: Distribution des questionnaires en fonction du score pratique	38
Figure 11: Evolution du score pratique moyen en fonction de la fréquence déclarée des consultations pour un motif gynécologique	39
Figure 12: Evolution du score pratique moyen en fonction de la proportion déclarée de femmes dont le suivi gynécologique est assuré par le médecin	39
Figure 13: Score pratique moyen des médecins ayant ou non une orientation, et selon la nature de cette orientation	41
Figure 14: Score pratique moyen en fonction du nombre de sources d'information	43
Figure 15: Evolution du score pratique moyen en fonction de l'âge des médecins	44

- CLASSIFICATIONS HISTOCYTOLOGIQUES DES LESIONS DU COL DE L'UTERUS
- COPIES D'ECRAN DU LOGICIEL LIME SURVEY
- COURRIER & QUESTIONNAIRE ADRESSES AUX MEDECINS
- FICHE BUM DU GARDASIL

I. CLASSIFICATIONS HISTOCYTOLOGIQUES DES LESIONS DU COL DE L'UTERUS

La classification du système de Bethesda est à ce jour la référence, mais deux autres ont encore cours. Ces trois classifications sont présentées dans le tableau suivant (d'après [63]):

Histologie attendue							
Mal définie ou inconnue	Normale	Métaplasie épidermoïde	Métaplasie épidermoïde atypique	Dysplasie légère	Dysplasie modérée	Dysplasie sévère	Carcinome invasif
Description cytologique							
Cellules peu nombreuses leucocytes, hématies, cellules altérées, lame brisée	Cellules normales différenciées : métaplasie, inflammation modérée		Inflammation significative ; gros noyau	Moins de 10% des cellules basales ou indifférenciées dyscaryotiques	10-20% de cellules basales indifférenciées dyscaryotiques	Plus de 30% de cellules basales indifférenciées dyscaryotiques	Cellules carcinomateuses
Classification de Richart							
Classe 0	Classe 1	Classe 2	CIN 1	CIN 2		CIN 3	
Classification OMS							
Non satisfaisant	Normal		Dysplasie légère	Dysplasie modérée		Dysplasie sévère ; CIS	Carcinome épidermoïde invasif
Système Bethesda							
Non satisfaisant	Dans les limites de la normale	Atypies : ASC-US/ASC-H	SIL de bas grade	SIL de haut grade			Cancer épidermoïde

CIN : Cervical Intraepithelial Neoplasia (néoplasie cervicale intraépithéliale)

CIS : Cancer In Situ

ASC-US: Atypical squamous cells of undetermined significance (atypies de cellules malpighiennes de signification indéterminée)

ASC-H: Atypical squamous cells cannot exclude HSIL (atypies de cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure un SIL de haut grade)

SIL : Squamous Intraepithelial Lesions (lésions intra épithéliales)

II. COPIES D'ECRAN DU LOGICIEL LIME SURVEY

Le logiciel LimeSurvey¹⁰ est dédié à la réalisation d'enquêtes en ligne, depuis leur conception jusqu'à leur administration. C'est un logiciel sous licence GPL¹¹, libre¹² et gratuit¹³. Il est développé par une communauté très active de programmeurs. Les évolutions de versions et les mises à jour sont régulières. Il allie souplesse, facilité de prise en main, stabilité et sécurité (indispensable sur le web). Il concurrence d'autres produits très chers et pas plus performants. Ci-dessous, la page d'administration du questionnaire (autrement dit les coulisses) :



Ce logiciel est codé en langage PHP. Son fonctionnement s'appuie sur une base de données SQL. Seuls les hébergements professionnels offrent un environnement compatible et sans publicité. Les frais d'hébergement sont minimes (20€ par an en moyenne, y compris le support technique, le nom de domaine, des adresses mails personnalisées, etc...). Pour cette étude, tous frais compris, l'envoi d'un courrier est 6 fois plus cher.

¹⁰ Voir le site www.limesurvey.org

¹¹ GPL : *General Public Licence*. C'est l'une des licences sous laquelle la plupart des logiciels *open source* sont distribués. Elle régit les conditions d'utilisation, de modification et de partage du code source. Cette licence est un *copyleft*, contrepied du *copyright* des logiciels propriétaires.

¹² Cela signifie que tout utilisateur peut modifier le code de programmation à son gré, dans le respect de la licence GPL.

¹³ Cela signifie qu'il ne coûte pas un sou.

Sur cet agrandissement de la barre d'icônes sont légendées les fonctions les plus intéressantes :



1 : Gestion des administrateurs : en effet le logiciel est multi-administrateurs.

2 : Gestion des groupes d'utilisateurs. Encore mieux : des utilisateurs ou groupes d'utilisateurs peuvent gérer leurs propres questionnaires. Leurs droits sont attribués par l'administrateur.

3 : Contrôle la cohérence de la base de données.

4 : Sauvegarde complète de la base de données.

5 : Activation/désactivation d'un questionnaire. C'est-à-dire passage de sa phase de conception à sa phase de production sur le web.

6 : Paramètres de sécurité du questionnaire : l'administrateur désigne les utilisateurs ou groupes d'utilisateurs autorisés à gérer le questionnaire.

7 : Exécution du questionnaire. Très pratique pour les tests en cours de conception.

8 : Ecran de saisie des données du questionnaire. Permet de saisir les données d'un questionnaire imprimé et ainsi de regrouper toutes les réponses dans la même base de données.

9-11 : Fonctions d'édition du questionnaire.

12 : Exportation de la structure du questionnaire.

13 : Parcourir les réponses des participants.

14 : Gestion des participants.

Et voici la tour de contrôle d'une enquête en ligne : la gestion des participants.

Enquête Gardasil

Contrôle des invitations: Vaccination HPV (Gardasil®) en médecine générale

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nombre total d'enregistrement(s) dans cette table d'invitations: 631
Nombre total d'invitations sans code unique: 0 / 631
Nombre total d'invitation(s) envoyée(s): 631 / 631
Nombre total de questionnaire(s) terminé(s): 367 / 631

Options d'administration de la table d'invitations :

- Mettre toutes les invitations à NON envoyées
- Supprimer tous les codes des invitations
- Supprimer toutes les invitations
- Effacer la table des invitations

? LimeSurvey Version 1.71+ (5048)

1 : Affiche la base de données des participants : chaque enregistrement comporte un numéro d'ordre, le prénom, le nom, l'adresse mail, un code d'invitation unique, la date et l'heure d'envoi de l'invitation, le statut (questionnaire complété ou non), deux champs libres qui peuvent être définis par l'administrateur de l'enquête selon les besoins.

2 : Ajoute un participant à la base de données

3 : Importe une liste de participants depuis un fichier au format csv.

4 : Importe une liste de participants depuis un fichier au format ldap.

5 : Exporte la base de données des participants vers un fichier au format csv.

6 : Editeur des mails d'invitation, de rappel et de remerciement.

7 : Envoie des invitations par lots.

8 : Envoie des rappels par lots.

9 : Génère les codes d'invitation (chaîne de 15 caractères alphanumériques).

10 : Supprime la base de données des participants.

Chaque participant reçoit un email d'invitation contenant un lien unique (c'est-à-dire associé à un code d'invitation unique). Sans ce code, le questionnaire est inaccessible. L'envoi d'une invitation peut être individuel ou collectif. Envoyer 600 invitations ne prend que quelques minutes. La supériorité sur le courrier réside dans l'envoi de rappels. Ils augmentent très significativement le taux de participation.

Une fois le questionnaire rempli et validé, le code d'invitation est désactivé. Par ailleurs, aucune information de la base de données des participants n'est enregistrée dans la base de données des réponses, ce qui garantit l'anonymat des réponses.

La base de données des réponses peut être exportée aux formats excel, csv, word et pdf.

Voici un aperçu de la page d'accueil du questionnaire, telle qu'elle se présente aux participants :



Vous pouvez noter (avec de bons yeux) que le code unique d'invitation apparaît dans la barre d'adresse. Ce code est l'unique moyen pour un participant d'accéder à son questionnaire.

Une page web est interactive. Ici, un clic sur le logo du DMG transporte les participants vers le site du Département de médecine générale (idéal pour le recrutement de nouveaux maîtres de stage, n'est-ce pas ?).

Et là, un aperçu de la première partie du questionnaire, celle portant sur la recommandation :

Vaccination HPV (Gardasil®) en médecine générale
Consignes de ce questionnaire : les réponses générales de L'avis médical

0% 100%

A propos du vaccin HPV (Gardasil®)

Note: La mention NSP signifie: Ne se prononce pas.

C'est un vaccin:
Veuillez sélectionner uniquement une réponse si nécessaire.

☐ divalent
☐ trivalent
☐ quadrivalent
☒ NSP

Il est indiqué en prévention:
Cochez toutes les réponses.

☐ des dysplasies de bas grade du col
☐ des dysplasies de haut grade du col
☐ des dysplasies de bas grade de la vulve
☐ des dysplasies de haut grade de la vulve
☐ du cancer invasif du col de l'utérus
☐ des condylomes génitaux

Son efficacité est démontrée dans la prévention:
Cochez toutes les réponses.

☐ des dysplasies de bas grade du col
☐ des dysplasies de haut grade du col
☐ des dysplasies de bas grade de la vulve
☐ des dysplasies de haut grade de la vulve
☐ du cancer invasif du col de l'utérus
☐ des condylomes génitaux

Il confère une immunité contre tous les HPV oncogènes:

☐ Oui
☐ Non
☒ NSP

Il est indiqué à visée thérapeutique:

☐ Oui
☐ Non
☒ NSP

Le Service Médical Rendu (SMR) est:
Veuillez sélectionner uniquement une réponse si nécessaire.

☐ majeur (I)
☐ important (II)

La barre au dessus de « A propos du vaccin HPV (Gardasil®) » indique la progression dans les pages du questionnaire (elle peut être désactivée pour éviter de décourager les participants...)

Une différence avec la version imprimée : les questions à choix simple comportent obligatoirement la mention « Ne Se prononce Pas » comme position neutre. Sauf s'il est obligatoire d'y répondre.

Il est possible d'interdire l'abstention pour chacune des questions.

Il est possible d'effectuer un contrôle de validité des réponses avant l'enregistrement définitif du questionnaire.

Il est possible d'afficher un commentaire d'aide, ou une bulle d'aide pour préciser une consigne.

Une fois le questionnaire validé, le serveur adresse aux participants un mail de remerciement. J'y avais inclus un lien vers une page donnant les bonnes réponses, permettant de contrôler ses connaissances extemporané :

Vaccination HPV (Gardasil®) en médecine générale
Sommaire de la recherche et pratique des médecins généralistes de Lorraine

A propos du vaccin HPV (Gardasil®)

C'est un vaccin:
Veuillez sélectionner exactement une réponse ci-dessous

☐ divalent
☐ trivalent
☒ **quadrivalent**: l'immunisation est dirigée contre 4 génotypes d'HPV: 6, 11 (condylomes) et 16, 18 (oncogènes). Pour mémoire, Cervarix® est bivalent (génotypes 16 et 18) et pour cette raison, le Collège de l'AFG a recommandé qu'il ne soit pas notifié au remboursement...

☐ Sans réponse

Il est indiqué en prévention:
Cochez la ou les réponses

☐ des dysplasies de bas grade du col
☒ **des dysplasies de haut grade du col**
☐ des dysplasies de bas grade de la vulve
☒ **des dysplasies de haut grade de la vulve**
☐ du cancer invasif du col de l'utérus
☒ **des condylomes génitaux**

Son efficacité est démontrée dans la prévention:
Cochez la ou les réponses

☐ des dysplasies de bas grade du col
☒ **des dysplasies de haut grade du col**
☐ des dysplasies de bas grade de la vulve
☒ **des dysplasies de haut grade de la vulve**
☐ du cancer invasif du col de l'utérus: Cet effet n'est pas démontré (faute de recul) mais attendu.
☒ **des condylomes génitaux**

Il confère une immunité contre tous les HPV oncogènes:

☐ Oui
☒ **Non**: Contre deux génotypes seulement (16 et 18) qui sont responsables de 50% des lésions précancéreuses et de 70% des cancers du col de l'utérus.
☐ Sans réponse

Il est indiqué à visée thérapeutique:

☐ Oui
☒ **Non**
☐ Sans réponse

Le Service Médical Rendu (SMR) est:
Veuillez sélectionner exactement une réponse ci-dessous

☐ majeur (I)
☒ **important (II)**: d'avis de la commission de transparence dans la recommandation du 17 avril 2008 (page 15). Celui du Gardasil® est identique.
☐ modéré (III)
☐ faible (IV)
☐ insuffisant (V)
☐ Sans réponse

A ce jour, le logiciel en est à la version 1.80. Une version 2 doit prochainement être mise en ligne. L'accent est porté sur le développement d'une interface plus intuitive et plus naturelle, aussi bien côté administration qu'utilisateur.

L'utilisation de cet outil pour interroger les médecins dément l'idée reçue selon laquelle ils sont incapables de ce servir d'un ordinateur et d'internet.

III. COURRIER ET QUESTIONNAIRE ADRESSE AUX MEDECINS



www.sante.univ-nantes.fr/med/medgen/
Département de
Médecine Générale



www.medecine.univ-nantes.fr
FACULTE de MEDECINE de NANTES
1, rue Gaston Veil
44035 NANTES Cedex

Chère consœur, cher confrère,

Le Département de Médecine Générale de la faculté de médecine de Nantes entreprend un travail de recherche sur la place du nouveau vaccin HPV (Gardasil®) en médecine générale sur le département de la Loire Atlantique. Ce travail est une initiative du DMG et est indépendant du laboratoire qui commercialise ce vaccin. L'étude s'articule autour de trois axes:

- L'évaluation des pratiques liées à la prescription du vaccin, par observation participante de médecins généralistes volontaires du département;
- L'évaluation des connaissances sur le vaccin et les pathologies qu'il prévient auprès de la population ciblée par cette vaccination;
- Et enfin, les connaissances et l'intérêt pour ce vaccin qu'ont les médecins généralistes du département.

C'est dans le cadre de ce troisième axe, qui sert de support à ma thèse, que je vous invite à participer à un questionnaire. Il comporte trois parties: la première, sous la forme d'un QCM, vous propose d'évaluer votre connaissance des recommandations sur cette vaccination (sur la base de celles émises par l'HAS); la seconde vous pose quelques questions sur votre pratique ; la dernière enfin est là pour vous décrire.

Comme vous pourrez le constater, les données recueillies sont totalement anonymes et n'ont pour seule finalité qu'un traitement statistique.

Votre participation à ce travail sera la bienvenue, et je vous remercie de prendre quelques minutes pour compléter le questionnaire suivant, avant de me le retourner dans l'enveloppe ci-jointe.

Confraternellement,

Frédéric Oiry

PS :

En dépit du nombre de pages, ce questionnaire ne vous occupera pas plus de 5 à 8 minutes...

A propos du vaccin HPV Gardasil® :

- 1- C'est un vaccin : ☐ divalent ☐ trivalent ☐ quadrivalent
- 2- Il est indiqué en prévention :
☐ des dysplasies de bas grade du col ☐ des dysplasies de haut grade du col
☐ des dysplasies de bas grade de la vulve ☐ des dysplasies de haut grade de la vulve
☐ du cancer invasif du col de l'utérus ☐ des condylomes génitaux
- 3- Son efficacité est démontrée dans la prévention
☐ des dysplasies de bas grade du col ☐ des dysplasies de haut grade du col
☐ des dysplasies de bas grade de la vulve ☐ des dysplasies de haut grade de la vulve
☐ du cancer invasif du col de l'utérus ☐ des condylomes génitaux
- 4- Il confère une immunité contre tous les HPV oncogènes : ☐ oui ☐ non
- 5- Il est indiqué à visée thérapeutique : ☐ oui ☐ non
- 6- Le SMR est : ☐ majeur(I) ☐ important(II) ☐ modéré(III) ☐ faible(IV) ☐ insuffisant(V)
- 7- L'ASMR est : ☐ majeure(I) ☐ importante(II) ☐ modeste(III) ☐ mineure(IV) ☐ absente(V)
- 8- A partir de quel âge est-il recommandé ?ans
- 9- Jusqu'à quel âge est-il recommandé ?ans
- 10-Il est recommandé chez les patientes :
☐ n'ayant jamais eu de rapport sexuel seulement
☐ ayant déjà eu des rapports sexuels seulement
☐ des deux catégories
- 11-Il peut être prescrit après les premiers rapports sexuels si ceux-ci ont moins de :
☐ 1 mois ☐ 6 mois ☐ 12 mois ☐ 18 mois ☐ 24 mois ☐ aucune proposition
- 12-Son efficacité est identique lorsqu'il est administré après les premiers rapports :
☐ oui ☐ non ☐ aucune proposition
- 13-Il est indiqué chez les garçons : ☐ oui ☐ non
- 14-Le nombre d'injections recommandé pour la primo vaccination est : ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
- 15-L'injection peut être simultanée avec celle d'un autre vaccin : ☐ oui ☐ non
- Si oui le(s)quel(s):.....
- 16- L'immunité est acquise pour une durée démontrée de :
☐ 1an ☐ 5ans ☐ 10 ans ☐ à vie
- 17-Après une injection, une grossesse peut débuter :
☐ immédiatement ☐ 1 mois après ☐ 2 mois après ☐ 6 mois après
- 18-Le vaccin peut être administré pendant la grossesse : ☐ oui ☐ non
- 19-Le vaccin peut être administré chez les personnes immunodéprimées : ☐ oui ☐ non
- 20-La vaccination dispense d'un suivi par frottis : ☐ oui ☐ non



A propos de votre pratique

Votre pratique quotidienne de la gynécologie : (placez une marque sur la règle à l'endroit qui définit le mieux votre appréciation)

Fréquence en motif de consultation
Jamais _____ fréquemment

Proportion de votre patientelle dont vous assurez le suivi gynécologique régulier
aucune _____ importante

Votre intérêt personnel pour la spécialité
aucun _____ beaucoup

Appréciation que vous portez sur la qualité de votre formation initiale en gynécologie
absente _____ excellente

Avez-vous déjà suivi une ou plusieurs de vos patientes pour:

une lésion cervicale maligne : ☐ oui ☐ non

une lésion vulvaire maligne : ☐ oui ☐ non

un cancer invasif du col : ☐ oui ☐ non

des condylomes génitaux : ☐ oui ☐ non

Si au moins l'une des pathologies précédentes est cochée « oui » :

Pour la(les) pathologie(s) cochée(s), avez-vous été confronté à une situation clinique particulière susceptible d'influencer votre prescription du vaccin ? ☐ oui ☐ non

Si oui précisez (s'il y a lieu)

.....

.....

Si toutes les pathologies précédentes sont cochées « non » ,

OU si vous avez répondu « non » à la question précédente :

Pensez-vous que cela pourrait avoir une influence sur votre façon de prescrire le vaccin ? ☐ oui ☐ non

Pouvez-vous précisez pourquoi ?

.....

.....

Pouvez-vous expliquer brièvement la (les) raison(s) qui fait (font) que :

☐ vous avez choisi de proposer le vaccin à vos patientes :

.....

.....

.....

.....

☐ vous avez choisi de ne pas proposer le vaccin à vos patientes :

.....

.....

.....

.....

Votre pratique de la vaccination au quotidien (hors contexte particulier : terrain à risque, exposition professionnelle, voyageur, etc...):

☐ Vous suivez toutes les recommandations du calendrier vaccinal

☐ Vous ne faites que les vaccins obligatoires

☐ Vous ne faites aucun vaccin

☐ Autre (cocher les vaccins que vous proposez usuellement dans la liste suivante) :

☐ Diphtérie	☐ Coqueluche	☐ Rougeole	☐ Tuberculose	☐ Grippe
☐ Tétanos	☐ Haemophilus	☐ Oreillons	☐ Hépatite A	☐ Varicelle
☐ Poliomyélite	☐ Pneumocoque	☐ Rubéole	☐ Hépatite B	☐ Rotavirus

Votre (vos) source(s) d'information sur le vaccin HPV :

☐ Laboratoire (visite médicale, brochure...)

☐ Publication d'études

☐ Presse médicale

☐ Textes de Recommandations médicales

☐ FMC (y compris séminaires, formation ou diplôme post universitaire)

☐ Autre.

Précisez :

.....

Parmi les recommandations publiées sur le vaccin, connaissiez-vous l'existence de celle de l'HAS ? ☐ oui ☐ non

Vous arrive-t-il de consulter les recommandations professionnelles de l'HAS ? ☐ oui ☐ non

Trouvez-vous leur diffusion (en termes d'accessibilité) adaptée ? ☐ oui ☐ non

Si oui par quel biais vous les procurez-vous ?

Si non, pourquoi ?

.....

Constituent-elles pour vous un outil habituel pour votre formation ? ☐ oui ☐ non

Leur lecture a-t-elle un impact sur votre pratique ? ☐ oui ☐ non

Le fait que ces recommandations émanent de l'HAS est-il pour vous un gage de qualité : ☐ oui ☐ non

Précisez :

.....



A propos de vous

Vous êtes : ☐ Une femme ☐ un homme

Votre âge :

Votre lieu d'exercice (facultatif):

Vous travaillez : ☐ seul ☐ en association

Si vous travaillez seul, avez-vous déjà eu un mode d'exercice collectif (en association, hospitalier...) : ☐ oui ☐ non

Avez-vous une compétence particulière (capacité, DU...) qui influence ou modifie votre activité : ☐ oui ☐ non

Si oui, laquelle (lesquelles) :

.....

Etes-vous maître de stage agréé par le DMG? ☐ oui ☐ non

Participez-vous à un programme d'EPP (Evaluation des pratiques professionnelles) ? ☐ oui ☐ non

Si oui, sous quelle forme ?

Voilà !

Vous êtes arrivé au bout de ce questionnaire.

Je vous remercie d'y avoir consacré de votre temps, et de me le retourner avec l'enveloppe préaffranchie ci-jointe.

IV. FICHE « BON USAGE DU MEDICAMENT » : GARDASIL®

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Quelle place pour le vaccin Papillomavirus humain (Gardasil®) dans la prévention du cancer du col ?

Gardasil® est le premier vaccin destiné à la prévention des infections par les papillomavirus humains (HPV). Il protège contre les maladies dues aux HPV des types 6, 11, 16 et 18 : dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3), dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3) et verrues génitales externes (condylomes acuminés). 70 % des cancers du col de l'utérus sont liés à ces virus : leur prévention est attendue, mais non démontrée. Le vaccin ne peut prévenir les 30 % de cancers du col liés à d'autres types d'HPV.

L'ESSENTIEL

Un nouveau vaccin qui ne résout pas tout

Pour les jeunes filles de 14 ans et pour certaines femmes de 15 à 23 ans

- Le service médical rendu* (SMR) par Gardasil® est important. Ce vaccin doit être utilisé sur la base des recommandations officielles. En effet, si son efficacité protectrice est démontrée chez les jeunes femmes non infectées par les types d'HPV du vaccin, il ne protège pas les femmes déjà infectées lors de la vaccination.
- Gardasil® apporte une amélioration du service médical rendu** modérée (ASMR III) dans la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus, des dysplasies de haut grade de la vulve et des verrues génitales externes. Il n'est recommandé que chez les jeunes filles de 14 ans et, en « rat-trapage », chez les jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans n'ayant pas eu de rapports sexuels, ou au plus tard dans l'année suivant leur premier rapport.
- Aucun effet indésirable grave n'a été identifié durant le développement clinique de Gardasil®, mais l'évaluation de son profil de sécurité en conditions réelles d'utilisation s'impose. L'Afssaps a mis en place un plan national de gestion de risque.



Le dépistage du cancer du col reste indispensable

- On peut attendre de Gardasil® une réduction de la morbidité à court terme, mais les conséquences à long terme de son utilisation ne sont pas connues :
 - la durée de la protection vaccinale n'est pas connue au-delà de 5 ans ;
 - 30 % environ des cancers du col sont liés à des types d'HPV oncogènes autres que ceux du vaccin. Si les femmes vaccinées se faisaient moins dépister, une augmentation de l'incidence et de la mortalité de ces cancers serait probable.
- Le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin par frottis cervico-vaginaux reste donc nécessaire chez toutes les femmes, vaccinées ou non.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt clinique en fonction de sa place dans la stratégie thérapeutique et de son apport en termes de santé publique. La Commission de la Transparence de la HAS évalue cet intérêt clinique, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour être pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

NOM : Oiry PRENOM : Frédéric

Titre de thèse :

**Connaissance de la recommandation sur la vaccination par Gardasil
et facteurs influençant le niveau de connaissance :
enquête auprès de 490 médecins généralistes de Loire Atlantique**

RESUME

Contexte : Le vaccin anti papillomavirus Gardasil® est commercialisé sur le marché français depuis novembre 2006. Son utilisation est codifiée dans un texte de recommandation rédigé par l'HAS et destiné aux professionnels de santé. **Objectif :** 18 mois après la mise sur le marché du vaccin, cette enquête évalue, sur la base du texte de l'HAS, les connaissances acquises par les médecins généralistes et teste quelques facteurs décrits dans la littérature comme ayant un impact sur l'appropriation des recommandations. **Méthode :** un questionnaire a été adressé à 1020 médecins généralistes libéraux de Loire Atlantique. 627 ont été invités par email à remplir une version électronique du questionnaire hébergée sur un site internet et 393 l'ont reçu par courrier. Le questionnaire comporte 20 questions sur la recommandation et 30 questions sur les pratiques. **Résultats :** 490 médecins ont participé (48%). La participation est meilleure par mail que par courrier (57% v. 33%). Les femmes sont surreprésentées (36% v. 27% dans le département). 3 des 20 questions initiales sont inexploitable. Le score moyen est de 9 réponses justes sur 17 questions. Les notions indispensables pour la pratique sont mieux connues que les autres (4,6 réponses justes sur 7 questions v. 5 sur 10). Les facteurs identifiés comme améliorant l'acquisition de cette recommandation sont : le sexe (les femmes ont un meilleur score que les hommes, $\alpha < 0,001$), l'âge (les jeunes sont plus performants que les plus âgés $\alpha < 0,01$), une pratique plus fréquente de la gynécologie ($\alpha < 0,05$), la participation à une FMC ou la lecture de la recommandation ($\alpha < 0,05$). 48,8% des médecins déclarent utiliser les recommandations pour se former. **Conclusion :** Le niveau de connaissance est moyen et les erreurs semblent imputables à la qualité du message délivré aux généralistes : certaines informations sont insuffisantes ou erronées. De plus seulement un généraliste sur deux a consulté la recommandation sur le vaccin. Ceci met en question l'efficacité des moyens mis en œuvre par l'HAS pour améliorer les connaissances et les compétences des médecins.

MOTS-CLES

médecine générale, EBM, recommandation, papillomavirus, vaccin, questionnaire, internet.