



HAL
open science

**Adhérence des patients et des médecins aux traitements
anti grippaux préventifs et curatifs : de la grippe
saisonnaire à l'épisode grippe pandémique
2009(H1N1)pdm09**

Rémi Flicoteaux

► **To cite this version:**

Rémi Flicoteaux. Adhérence des patients et des médecins aux traitements anti grippaux préventifs et curatifs : de la grippe saisonnière à l'épisode grippe pandémique 2009(H1N1)pdm09. Médecine humaine et pathologie. Université Sorbonne Paris Cité, 2017. Français. NNT : 2017USPCC143 . tel-02063407

HAL Id: tel-02063407

<https://theses.hal.science/tel-02063407>

Submitted on 11 Mar 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ SORBONNE PARIS CITÉ
UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT (PARIS 7)

ÉCOLE DOCTORALE 393
PIERRE LOUIS DE SANTÉ PUBLIQUE À PARIS
ÉPIDÉMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION
BIOMÉDICALE
Unité INSERM UMR1153 Équipe ECSTRA

DOCTORAT
Santé publique, spécialité épidémiologie

Rémi FLICOTEAUX

Adhérence des patients et des médecins aux traitements anti grippaux
préventifs et curatifs :
de la grippe saisonnière à l'épisode grippe pandémique 2009(H1N1)pdm09
*Adherence to influenza preventive and curative treatments : from seasonal
epidemics to pandemics*

Thèse dirigée par Sylvie Chevret et Catherine Leport
Soutenue le 28 septembre 2017

JURY

M. Bruno Laviolle, PU-PH Université Rennes 1	<i>Président du jury</i>
M. Jean-Claude Desenclos, Santé publique France	<i>Rapporteur</i>
M. Pierre Tattevin, PU-PH, Université Rennes 1	<i>Rapporteur</i>
Mme Patrizia Carriéri, Unité inserm 912/ORS Paca	<i>Examinatrice</i>
Mme Sylvie Chevret, PU-PH, Université Paris Diderot	<i>Directrice de thèse</i>
Mme Catherine Leport, PU-PH, Université Paris Diderot	<i>Co-directrice de thèse</i>

Remerciements

Je dois avant tout remercier Sylvie Chevret pour m'avoir guidé tout au long de cette thèse et m'avoir permis de m'épanouir au sein du service de biostatistique et d'information médicale de l'hôpital Saint Louis. Ce travail lui doit beaucoup, et moi aussi, tant sur le plan personnel que professionnel. Mille mercis !

Je veux aussi remercier Catherine Leport, co-directrice de cette thèse, qui m'a conduit sur le chemin de ce travail et qui malgré les difficultés l'a suivi jusqu'au bout de sa longue maturation.

Un grand merci à Gilles Hejbum, je sais que son rôle de tuteur n'a pas été toujours facile.

Je veux également chaleureusement remercier les rapporteurs de ce travail, Pierre Tattevin et Jean-Claude Desenclos pour leur relecture attentive qui a permis d'améliorer grandement le manuscrit, et pour leur bienveillance .

Merci aux membres du jury d'avoir bien voulu accepter de participer à l'évaluation de ce travail.

Je tenais également à remercier chaleureusement l'équipe de l'UMR 912 à Marseille, Jean-Paul Moatti et Yolande Obadia pour m'avoir donné la chance de participer à ce travail passionnant sur l'acceptabilité de la vaccination antigrippale, Michael Schwarzingger et Pierre Verger pour leur encadrement, Camelio Protopescu pour son aide et Patrizia Carrieri pour son accueil, son aide et ses conseils.

Mes sincères remerciements au comité de pilotage de l'essai BIVIR pour avoir permis la réalisation de l'étude sur l'adhérence aux antiviraux.

Table des matières

Remerciements	2
Resumé	5
Productions scientifiques liées à la thèse	7
Abréviations	11
Introduction	12
1 Adhérence des médecins généralistes à la vaccination	26
1.1 Etat de l’art	26
1.1.1 Problématique : vaccins et rapport bénéfice/risque	26
1.1.2 L’acceptabilité de la vaccination : définitions	29
1.1.3 Acceptabilité de la vaccination saisonnière	30
1.1.4 Acceptabilité de la vaccination pandémique	31
1.1.5 Déterminants de l’acceptabilité de la vaccination des médecins gé- néralistes	36
1.2 Contribution : étude de l’acceptabilité de la vaccination pandémique chez les médecins généralistes français et de leur recommandation de vaccination à leurs patients	41
1.2.1 Article 1 (co-auteur) : étude de l’acceptabilité de la vaccination pan- démique par les médecins généralistes	43
1.2.2 Article 2 : étude de la recommandation de la vaccination pandé- mique par les médecins généralistes	53
1.3 Synthèse de l’étude de l’acceptabilité de la vaccination contre la grippe . .	62
1.4 Conclusion	65

1.5	Perspectives	65
2	Adhérence des patients aux traitements médicamenteux anti-grippaux	68
2.1	Etat de l'art	69
2.1.1	La notion d'adhérence	69
2.1.2	Défaut d'adhérence et essais cliniques randomisés (ECR)	80
2.1.3	Non-adhérence, données manquantes et ECR	87
2.2	Article 3: analyse de l'adhérence dans un ECR mesurant l'efficacité d'une bithérapie contre la grippe saisonnière	95
2.2.1	Contexte	95
2.2.2	Objectif	96
2.2.3	Méthode	96
2.2.4	Résultats	97
2.3	Synthèse	111
2.4	Conclusion	114
2.5	Perspectives	115
	Conclusion générale	118
	Bibliographie	122
	Annexes	136
A	Personnes ciblées par les recommandations vaccinales contre la grippe - Recommandations du calendrier vaccinal 2016	136
B	Questionnaire vague 1 du deuxième panel DREES/ORS Paca de médecin généraliste: étude de l'acceptabilité de la vaccination pandémique par les médecins généralistes	139
C	Attitudes et pratiques des médecins généralistes de ville relatives à la vac- cination en général et à celle contre la grippe A/H1N1 en 2009, Etudes et résultats N°770, Juillet 2011	157

Resumé

L'étude du comportement des patients en regard des prescriptions et recommandations qui leur sont faites dans le domaine de la santé est un domaine d'étude qui connaît un essor important. Aujourd'hui, ces comportements se déclinent au sein d'une relation forte entre patients et médecins, ce qu'illustrent par exemple de nombreuses données sur la vaccination. Par ailleurs, l'adhérence joue un rôle majeur à la phase d'évaluation des médicaments, et malgré des investissements importants, elle reste un élément limitant qui peut conduire à rendre difficile l'évaluation de l'efficacité des traitements dans le cadre des essais randomisés. Dans le cas de la grippe, les enjeux de l'étude de ces comportements sont multiples, ils concernent à la fois la vaccination et les traitements antiviraux, à la fois les épidémies de grippe saisonnière et les pandémies dues à des virus émergents. A travers deux études sur l'acceptabilité de la vaccination pandémique et sur l'adhérence au traitement antiviral contre la grippe saisonnière, nous dressons un état des lieux des principaux enjeux liés au suivi des comportements des patients et des médecins. Le travail tente de mettre en évidence l'articulation entre grippe saisonnière et pandémique et nous avons étudié comment les politiques de préparation et de lutte contre la pandémie avaient pu avoir d'importantes conséquences au sein de la communauté scientifique et dans la population. Les résultats publiés apportent un éclairage sur les pratiques des médecins généralistes dans le cadre de la pandémie et sur l'adhérence des patients aux traitements anti-viraux dans le cadre d'un essai clinique randomisé.

Mots clés : Grippe, vaccination, antiviraux, attitudes, pratiques médicales, politiques de santé, adhérence, essais contrôlés randomisés

Abstract

In recent years there have been an increased interest in the scientific community for studying how patients conform, or not, to their corresponding prescribed or recommended therapies. Recent data from evaluation of vaccination policy made very clear that those behaviors have to be seen as a component of the strong relation that patients engage with their physician. They are also playing a strong role in the evaluation of treatment efficacy. Indeed the lack of measure and control of adherence to the evaluated intervention, especially in ambulatory medicine, can lead to major bias in the analysis that would give a measure of efficacy. In the context of influenza, those behaviors can have a strong impact on the epidemiology of the disease in a seasonal epidemic context and during pandemics. They concern both the acceptability of vaccination and the adherence to anti-viral therapy. We studied those dimensions through two studies, one survey of general practitioners upon the pandemic vaccination, and an analysis of patient adherence to antivirals. Due to its epidemic characteristics, influenza is concerned by global policies, and through those studies we discuss the relationship between those policies and patient's adherence, and how they make a link between seasonal epidemic and pandemic.

Keywords : Human Influenza, Health Knowledge, Attitudes, Practice; National Health Policy, Vaccination, Medication Adherence, Antiviral Agents, Randomized Controlled Clinical Trials.

Productions scientifiques liées à la thèse

Laboratoire de rattachement Centre de recherche épidémiologie et statistique Sorbonne Paris Cité, Equipe ECSTRA, UMR-1153, Inserm, Université Paris Diderot

Liste des productions scientifiques acquises au cours du doctorat

- Verger P, **Flicoteaux R**, Schwarzing M, Sagaon-Teyssier L, Peretti-Watel P, Lounay O, Sebbah R, Moatti JP : Pandemic Influenza (A/H1N1) Vaccine Uptake among French Private General Practitioners: A Cross Sectional Study in 2010, *PloSone*, 1932-6203, 10.1371/journal.pone.0041837.
- **Flicoteaux R**, Pulcini C, Carrieri P, Schwarzing M, Leport C, Verger P : Correlates of general practitioners' recommendations to patients regarding vaccination for the 2009-2010 pandemic influenza (A/H1N1) in France: implications for future vaccination campaigns. *Vaccine*. 2014 Apr 25;32(20):2281-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.02.074.
- **Flicoteaux R**, Protopopescu C, Tibi A, et al. Factors associated with non-persistence to oral and inhaled antiviral therapies for seasonal influenza: a secondary analysis of a double-blind, multicentre, randomised clinical trial. *BMJ Open* 2017;0:e014546. doi:10.1136/bmjopen-2016-014546.

Liste des productions scientifiques complémentaires au doctorat

- **Flicoteaux R**, Protopopescu C, Tibi A, Blanchon T, Van Der Werf S, Duval X, Mosnier A, Charlois-Ou C, Lina B, Leport C, Chevret S : Facteurs de non observance à une bithérapie anti-grippale : étude des données d'un essai randomisé dans le cadre de la grippe saisonnière. RICAI 28 Novembre 2014.

Liste des tableaux

Tableau 1 - Synthèse bibliographique de l'étude des déterminants de la vaccination et de la recommandation de vaccination contre la grippe saisonnière et pandémique 2009 A(H1N1)pdm09 des médecins généralistes	41
Tableau 2 - Avantages et inconvénients des différentes méthodes de mesure de l'adhérence.	71
Tableau 3 - Synthèse bibliographique des études comparant les différentes méthodes de mesure de l'adhérence	74
Tableau 4 - Synthèse bibliographique des études mesurant l'adhérence dans le cadre d'un traitement anti-infectieux aigu.	75
Tableau 5 - Les principaux déterminants de l'adhérence cités dans la littérature scientifique.	79

Table des figures

Figure 1 - Etudes des intentions de vaccination et de la vaccination au cours de la pandémie 2009 A(H1N1)pdm09 : Positionnement des enquêtes en population générale et auprès des MG par rapport à la courbe épidémique . . . 33

Figure 2 - Etudes des intentions de vaccination et de la vaccination au cours de la pandémie 2009 A(H1N1)pdm09 : Positionnement des enquêtes en population générale et auprès des MG par rapport à l'évolution du nombre de personnes vaccinées. 34

Figure 3 - Exemple de relation entre l'adhérence et l'efficacité des traitements : étude de plusieurs essais randomisés évaluant l'efficacité d'un traitement préventif de l'infection par le VIH 85

Abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BMJ	British Medical Journal
CDC	Center of Disease Control
CTV	Comité Technique des Vaccinations
DREES	Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques
ECR	Essai Clinique Randomisé
EMA	Agence Européenne du Médicament
ESCOMP	European Society for Patient Adherence, Compliance and Persistence
GROG	Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe
HCSF	Haut Conseil de Santé Publique
ICH GCP	Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use Good Clinical Practice
IMR	Inverse Mills Ratio
IN	Inhibiteur Neuraminidase
INPES	Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
InVS	Institut National de Veille Sanitaire
ITT	Intention de Traiter
HA	Héماغlutinine
LOFC	Last Observation Carried Forward
MAR	Missing At Random
MCAR	Missing Completely At Random
MNAR	Missing Not At Random
MEMS	Medication Event Monitoring Systems
MG	Médecins Généralistes
NA	Neuraminidase
NHS	National Health Service
NRC	National Research Council
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORS	Observatoires Régionaux de la Santé
SFSP	Société Française de Santé Publique
URPS	Unions Régionales des Professions de Santé

Introduction

La grippe, incidence et morbi-mortalité

La grippe est une infection respiratoire aiguë, contagieuse, due aux virus *Influenzae*. Les virus *Influenzae* sont des virus à ARN simple brin segmenté, de la famille des Orthomyxoviridae. Ils sont divisés en trois types A, B et C en fonction de leur protéine centrale. C'est en 1918 qu'a été apportée la preuve de l'existence d'un «virus filtrant» à l'origine de la grippe à l'Institut Pasteur par Dujarric de la Rivière. Le premier virus grippal humain (type A) fut isolé en 1933, en Grande Bretagne. Les virus grippaux A peuvent également infecter différents mammifères (porc et cheval, par exemple), ainsi que des espèces aviaires, tandis que les infections à virus de type B et C sont essentiellement limitées à l'homme. Sur un plan clinique, la grippe se caractérise par une forte fièvre accompagnée d'une toux, de céphalées, de douleurs musculaires et articulaires et d'un malaise général. Elle se distingue d'autres infections respiratoires virales bénignes par l'intensité de ses symptômes et la survenue possible de formes graves. Seuls les types A et B peuvent provoquer chez l'homme une maladie préoccupante, les virus de type C n'étant responsables que d'infections bénignes qui ne provoquent pas d'épidémie. Ainsi, si la plupart des sujets guérissent spontanément en une semaine, la grippe peut se compliquer et entraîner une hospitalisation ou un décès.

Dans une population, les infections grippales évoluent selon deux modes :

- les épidémies saisonnières qui surviennent chaque année au cours de l'automne et de l'hiver dans les régions tempérées.
- les épidémies massives (ou pandémies) qui surviennent 2 à 3 fois par siècle et qui correspondent à la propagation mondiale d'une nouvelle maladie

La grippe saisonnière est due à des virus qui se modifient en permanence entraînant l'apparition de nouvelles souches. Ces modifications expliquent les épidémies, qui sont

classées selon leur origine géographique et leur année d'isolement ; elles sont appelées des « glissements » (par opposition aux cassures des pandémies), entraînent de moindres conséquences immunologiques et ont donc un impact clinique limité. La grippe saisonnière touche chaque année de 3 à 8% de la population française. En moyenne, 2,5 millions de personnes sont ainsi concernées. Les sujets âgés de plus de 65 ans représentent 5 à 11% des cas mais ils représentent 90 % des 1 500 à 2 000 décès directs annuels (déclarés dans les certificats de décès) liés à la grippe en France. Cependant, le nombre de décès imputable à l'infection grippale est beaucoup plus élevé. L'InVS par comparaison sur différentes années de la mortalité hebdomadaire appariée par semaine calendaire, a pu évaluer en France un sur-nombre de décès en période épidémique d'environ 9 500 décès par an [Bonmarin et al., 2015]. Par ailleurs, cet impact est également lié à la gravité de l'épidémie et varie chaque année. Lors de l'épidémie particulièrement meurtrière de l'hiver 2014/2015, due au virus H3N2, l'équipe de l'Inserm responsable du suivi des causes de la mortalité en France, le CépiDC, a estimé que l'épidémie de grippe qui eut lieu de mi-janvier à mi-mars a été responsable d'une surmortalité d'environ 18 000 cas (par opposition aux 9 500 annuels en moyenne) [Bellamy et Beaumel, 2016; Bonmarin, 2015].

Outre sa mortalité, la grippe saisonnière est responsable d'une morbidité importante chez les personnes à risque de forme grave, essentiellement les patients de plus de 65 ans ou présentant une pathologie chronique (cf Annexe 1). Au cours l'hiver 2014/2015, on a recensé 30 911 passages aux urgences pour grippe ayant conduit à 3 361 hospitalisations, 1 598 admissions en réanimation ; de plus, 1 328 épisodes d'insuffisance respiratoire aiguë ont été déclarés en collectivités de personnes âgées [Bonmarin, 2015]. Outre les personnes âgées, les enfants sont également fortement exposés au virus de la grippe. Le taux d'attaque est élevé dans l'ensemble de la population infantile et surtout chez les enfants d'âge scolaire. Des formes graves peuvent survivre chez les enfants plus jeunes. Les taux d'hospitalisation des enfants de moins de 5 ans sont de l'ordre de 0,5 à 0,1% aux Etats Unis [Center for Disease Control and Prevention, 2010]. Une étude américaine propose une description des cas graves pédiatriques hospitalisés à partir de l'étude de 160 cas sur 2 ans [Louie et al., 2006]. Vingt quatre pour cent des malades étaient âgés de 0 à 5 mois, 33% de 6 à 23 mois et 25% de 24 à 59 mois. Parmi eux, 41% ont été ventilés, et 15% sont décédés. Cinquante trois pour cent présentaient une pathologie sous-jacente, essentiellement neurologique ou pulmonaire. Une infection respiratoire était le motif d'admission dans 85%

des cas, les convulsions représentant le second motif. Sur les 15 décès, 12 sont liés à une insuffisance respiratoire aiguë, et six sont associés à une surinfection bactérienne.

Les formes graves sont représentées par des atteintes pulmonaires profondes soit dues au virus de la grippe lui-même, les pneumonies grippales, soit dues à des surinfections bactériennes, les deux pouvant conduire à des insuffisances respiratoires aiguës. Des encéphalopathies, des myocardites, des myosites ont également été décrites et sont sources de complications majeures. D'autres complications mineures sont également possibles en particulier chez l'enfant, des otites et des sinusites dues au virus ou à des surinfections. La décompensation d'une pathologie sous-jacente, en particulier respiratoire ou cardiaque, à la faveur de l'infection grippale représente également une cause importante de morbi/mortalité. Enfin, on décrit des phénomènes post-infectieux rares, principalement immunologiques, comme des syndromes de Guillain-Barré, des syndromes démyélinisants, des myosites, dont on suspecte l'infection virale d'être soit la cause, soit le déclencheur.

L'impact de la grippe est également économique, indépendamment des formes graves nécessitant une hospitalisation. En France, près de 70% des adultes grippés ayant un emploi ont un arrêt de travail d'une durée moyenne de 4,8 jours provoquant un absentéisme évalué à 2 millions de journées de travail pour les épidémies faibles et pouvant atteindre 12 millions pour les épidémies intenses, qui peuvent désorganiser la vie économique et sociale. A l'inverse, chez les patients uniquement vus en médecine générale, les coûts directs en soins médicaux sont beaucoup plus faibles, en moyenne de 37 à 51 euros. Ainsi, pour ces patients au-delà des conséquences cliniques, ce sont les coûts indirects qui sont élevés et peuvent justifier une prise en charge spécifique [Cohen et al., 2007; Carrat et al., 2002].

Les pandémies sont dues à des virus dits « émergents », qui sont transmis par des réservoirs animaux au sein desquels des réarrangements génétiques ont conduit à l'apparition d'un nouveau clone contre lequel la population n'est pas protégée. Au cours du XXème siècle quatre sous-types de grippe A ont provoqué des épidémies massives chez l'homme en 1917 A(H1N1), 1957 A (H2N2), 1968 A (H3N2). Ces épidémies peuvent revêtir des formes variables mais dont la gravité est toujours imprévisible. L'épisode pandémique dû au virus A(H1N1)pdm09 est la dernière pandémie en date et la première du XXIème siècle. En Avril 2009, des infections dues à un nouveau variant viral A/H1N1 ont été rapportées au Mexique et aux Etats-Unis. Cette souche a été suspectée d'avoir un fort potentiel pandémique et une surveillance spécifique a été mise en place. Quelques mois plus tard,

des infections avaient été décrites sur les cinq continents et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) décrétait un statut de pandémie à la diffusion de ce nouveau virus. En France métropolitaine, entre 13 et 24% de la population a été infectée contre habituellement 3 à 8% pour la grippe saisonnière. Bien que le virus n'ait pas présenté de dangerosité particulière, les personnes de moins de 65 ans ont représenté 75% des décès contre 10% en cas de grippe saisonnière. Plusieurs groupes à risque ont ainsi été identifiés : des sujets jeunes, sains et sans facteur de risque, les femmes enceintes et les personnes obèses. A l'inverse, les personnes âgées de plus de 65 ans étaient moins touchées car elles présentaient pour certaines une immunité acquise traduisant un contact au cours de leur vie avec un virus proche sur le plan immunologique. Dès la saison 2010-2011, l'épidémie grippale est revenue à un niveau normal avec un virus A(H1N1)pdm09 devenu saisonnier.

La grippe est donc une pathologie complexe, récurrente, soulevant des enjeux médicaux et de santé publique pour les personnes à risque et dans la situation d'émergence de nouveaux virus, ainsi que des enjeux médico-économiques pour l'ensemble de la population.

La grippe et ses traitements, mécanismes d'action

Outre les traitements symptomatiques, la prise en charge de l'infection grippale repose sur des traitements antiviraux et sur la vaccination pour prévenir la survenue de la maladie. Etant donnés les enjeux épidémiologiques et économiques, de très nombreux travaux ont été conduits pour évaluer le rôle possible de ces différentes mesures sur l'évolution des épidémies et sur le cours de la maladie causée par l'infection virale. Ces travaux ont en particulier comme objectif de définir précisément les stratégies d'utilisation de ces mesures pour répondre efficacement aux défis engendrés par les épidémies grippales. Contre toute attente, cependant, on est surpris de constater dans cette imposante bibliographie, dont nous citerons quelques travaux remarquables, qu'il existe de nombreuses polémiques concernant tant les antiviraux que la vaccination, polémiques nourries par les particularités des outils épidémiologiques disponibles pour mesurer l'efficacité des traitements préventifs et curatifs. En effet les modèles épidémiologiques permettant de mesurer l'efficacité des traitements qu'ils soient préventifs ou curatifs impliquent la mise place de procédures expérimentales complexes, et il s'avère que pour différentes raisons les règles

de ces procédures ne sont quasiment jamais complètement respectées, ce qui peut jeter un doute sur les résultats produits et conduire à des estimations de l'efficacité des traitements biaisées. Au cours de ce travail, nous verrons une illustration de ces difficultés avec l'étude de la non-adhérence à partir des données d'un essai clinique randomisé (ECR). Les conséquences de ces polémiques et incertitudes peuvent être un défaut de confiance des patients et des médecins qui pourra avoir comme conséquence un défaut d'adhérence aux recommandations en matière de santé publique visant à les protéger contre les conséquences de ces épidémies et ce d'autant que ces recommandations sont faites par les autorités sanitaires. L'étude de l'acceptabilité de la vaccination nous permettra d'approfondir cette question.

Nous décrivons dans ce chapitre les différents traitements disponibles et les grandes lignes du débat qui se tient à propos de l'évaluation de leur efficacité et toxicité. Dans un premier temps, nous faisons un rapide rappel de la structure des virus grippaux qui permettra au lecteur de mieux comprendre les mécanismes d'action des vaccins et des antiviraux.

Les virus grippaux : éléments de virologie

Les virus A et B ont 8 gènes qui codent pour 10 protéines, au sein desquelles les protéines de surface : l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA). Le génome viral est associé à une nucléoprotéine, la protéine NP dont les déterminants antigéniques définissent le sous-type de virus A, B ou C. L'enveloppe est une bicouche lipidique dans laquelle sont ancrées les deux glycoprotéines virales HA et NA.

L'hémagglutinine porte des déterminants antigéniques permettant de différencier les sous-types H1 à H16 (seuls les sous-types H1, H2 et H3 sont pathogènes chez l'homme). Elle est la cible d'anticorps neutralisants lors d'une infection et participe au tropisme du virus pour les cellules de l'arbre bronchique en se fixant aux acides sialiques (ac. N-acétylneuraminique) des cellules ciliées de l'arbre respiratoire. Les modifications importantes de l'antigène HA (« variations antigéniques ») sont dues au réassortiment de matériel génétique entre différents sous-types du virus A. Les variations antigéniques à l'origine de nouvelles souches pandémiques sont des événements rares, dus au réassortiment entre des sous-types de virus grippaux animaux et humains, par exemple en cas de co-infection du porc. Le virus de type B ne subit pas de variation antigénique et n'est pas divisé en

sous-types.

La neuraminidase porte des déterminants antigéniques permettant de différencier des sous-types N1 à N9 (seuls les sous-types N1 et N2 sont pathogènes chez l'homme). Elle est la cible d'anticorps neutralisants lors d'une infection. A la fin du cycle de réplication des virus grippaux, la nouvelle particule virale est exposée à la surface de la cellule infectée liée par l'HA. La NA, par sa fonction sialidase, permet la libération des nouveaux virions en clivant la liaison HA-acide sialique. Les inhibiteurs de la neuraminidase (analogues de l'acide sialique) ciblent la neuraminidase virale et empêchent la libération de nouveaux virions. Ils sont actifs sur les virus de type A et B.

Antiviraux

Les inhibiteurs de neuraminidase (IN) sont les seuls antiviraux dirigés contre les virus de la grippe ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France et seul l'oseltamivir est disponible actuellement dans les officines. L'efficacité de ce traitement reste cependant discutée et les indications sont donc restreintes au traitement curatif des patients à risque de complications (cf Annexe 1) ou présentant une forme grave. Les recommandations actuelles du Center of Disease Control (CDC) aux Etats Unis reposent sur les principes suivants : (i) un traitement précoce peut réduire le risque de complications liées à la grippe parmi lesquelles les pneumonies grippales, les insuffisances respiratoires, les décès ; (ii) le bénéfice du traitement est maximal s'il est débuté dans les 48 premières heures après le début des symptômes ; (iii) le traitement garde un intérêt pour les patients hospitalisés atteints d'une forme grave même s'il est débuté après la 48ème heure.

Les IN, qui sont efficaces contre les virus de type A, responsables des pandémies, sont donc suspectés d'être efficaces également contre les virus émergents, comme cela a été le cas pour le virus A(H1N1)pdm09. En 2005, suite aux craintes soulevées par des infections humaines dues à un virus A(H5N1), et sur la base de données scientifiques montrant une efficacité du traitement pour prévenir les complications graves de l'infection, l'OMS a inscrit ces molécules sur la liste des molécules indispensables et a recommandé aux Etats de constituer des stocks permettant de pouvoir traiter d'éventuels cas graves si une nouvelle pandémie survenait.

En Angleterre, suite à l'épisode pandémique où une quantité importante des IN avait été consommée, il a été demandé par le National Health Service (NHS) une remise à jour

des connaissances sur l'efficacité des IN. Le travail a été dirigé par Tom Jefferson, l'un des référents de la collaboration Cochrane, réseau international de chercheurs, de praticiens et de consommateurs qui préparent et mettent à jour des revues systématiques de données scientifiques sur l'efficacité des interventions de santé. La revue de la littérature sur l'efficacité des IN qu'il a dirigée en 2010 fut le point de départ d'une intense controverse, avec en toile de fond, un affrontement entre la communauté scientifique et les laboratoires pharmaceutiques sur l'utilisation des données des essais thérapeutiques et la validité statistique des analyses réalisées. Cet affrontement a été alimenté par des enjeux financiers importants liés à l'achat en grande quantité d'IN par les Etats ayant suivi les recommandations de l'OMS. Le NHS et les auteurs de la collaboration Cochrane, aidés par le British Medical Journal (BMJ) et des médias nationaux ont mené un combat pour obtenir les données que les laboratoires ne voulaient pas divulguer. Un site Internet a ainsi été créé par le BMJ pour rendre compte de la situation : <http://www.bmj.com/tamiflu>

Le récit de cette bataille médiatique et scientifique est relaté dans plusieurs articles du BMJ [Doshi, 2009] et la revue Prescrire [Prescrire, 2013]. Finalement, une partie des données a été rendue publique et l'équipe de Tom Jefferson a réalisé un travail de synthèse sur volumineux ensemble issue des dossiers d'AMM. Le détail de ce travail est retracé dans un document de synthèse publié en 2016 [Heneghan et al., 2016]. Cette polémique reste encore très vive. Des travaux contradictoires ont été publiés, eux-mêmes critiqués pour les liens que les auteurs entretenaient avec les industriels et les outils statistiques utilisés. La dernière méta-analyse publiée en 2016 [Heneghan et al., 2016] confirme que l'analyse des données disponibles : 1) ne retrouve pas d'effet favorable du traitement pour prévenir les formes graves après revue des données d'essais cliniques contrôlés randomisés; 2) ne retrouve pas d'efficacité du traitement pour réduire la survenue de complications et la mortalité chez des patients ayant présenté une infection au virus A(H1N1)pdm09 à partir de données rétrospectives.

Enfin, ces auteurs ont également mis en évidence que les Etats et les institutions internationales se basaient plus fréquemment sur des études sponsorisées par l'industrie que sur celles produites par des groupes académiques. On ne peut que constater pour la grippe, que les mises à jour effectuées par l'OMS, le CDC et Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) en France, en ce qui concerne l'oseltamivir, ne tiennent pas compte de ces résultats. En France, le HCSP, dans son avis relatif à la priorisation de l'utilisation

des antiviraux en situation d'épidémie de grippe saisonnière publié en mars 2015 [Haut Conseil de la Santé Publique, 2015], ne cite pas les études de la collaboration Cochrane et base ses recommandations sur deux méta-analyses [Dobson et al., 2015; Ebell et al., 2013], dont l'une sponsorisée par l'industrie et dont la méthodologie a été critiquée [Doshi et al., 2015; Jones et al., 2015].

Vaccination grippale

Dans le cadre des traitements préventifs également, la grippe est un terrain de controverses et de débats. La vaccination est le traitement de choix dans la lutte préventive contre l'infection grippale car elle permet potentiellement de protéger non seulement un individu, mais des groupes de population, voire l'ensemble d'une population en limitant la transmission du virus. Dans le cadre de la grippe, la politique vaccinale vise à protéger les personnes pour lesquelles la maladie grippale représente un danger : l'accent est mis sur la prévention de la mortalité plutôt que sur celle de la morbidité ou la transmission du virus. L'objectif de la recommandation aux professionnels de santé concerne la non-transmission de la maladie. En effet, ces professionnels sont en contact fréquent avec des patients malades et s'ils viennent à s'infecter, ils seront transmetteurs du virus pendant 24 heures avant le début de leurs symptômes. Les professionnels de santé sont des vecteurs importants du virus pour les personnes saines. Le vaccin est donc actuellement recommandé (cf Annexe 1) chez les personnes à risque de forme grave et auprès du personnel de santé. La vaccination contre la grippe est une priorité de santé publique à l'échelle mondiale. L'OMS incite fortement les Etats à mettre en place des politiques de vaccination volontaristes et donne comme objectif une couverture vaccinale de 75% chez les personnes à risque. Cet objectif a par ailleurs été repris à l'échelle européenne et nationale.

Les premières expériences de vaccination contre la grippe auprès du personnel militaire datent de 1945 et elles font suite à la capacité de cultiver le virus sur des œufs fécondés. Cependant, la vaccination antigrippale ne s'est généralisée que dans les années 1970, à la suite de l'épisode pandémique de 1968. Son principe repose sur l'acquisition d'une immunisation contre les NA et HA qui sont les principaux antigènes à l'origine d'une réponse immunitaire mais qui sont également ceux qui sont le lieu des réarrangements génétiques fréquents du virus, ce qui explique qu'il n'existe pas de vaccin universel. Les vaccins inactivés sont issus d'un traitement détergent réalisé sur les cultures virales. Cette

culture a toujours lieu sur des œufs fécondés, comme à l'origine, même si de nouveaux supports cellulaires peuvent également être utilisés. Les virus ainsi produits sont ensuite dissociés et soit les protéines HA et NA sont purifiées pour constituer un vaccin dit « de sous-unité », soit le produit de détertion non purifié est utilisé pour former les vaccins dits « fragmentés ».

Des adjuvants peuvent être ajoutés, spécialement aux vaccins de sous-unité afin d'augmenter leur immunogénicité. Ces adjuvants sont soit des sels d'aluminium soit des squalènes, lipides extraits d'une huile de foie de requin. Les sels d'aluminium sont les principaux adjuvants utilisés dans les vaccins en général. Le recul de pharmacovigilance est très important et ne fait apparaître globalement que des effets indésirables locaux et bénins, même si certaines controverses nourrissent des débats récurrents notamment quant à la possibilité non établie à ce jour que cet adjuvant puisse être à l'origine de rares pathologies auto-immunes. Les adjuvants à base de squalène sont utilisés dans le vaccin antigrippal depuis 2001, en France, et un nombre important de personnes ont été vaccinées ce qui permet un recul important quant à la sécurité de l'utilisation de ces molécules. Globalement, les études de pharmacovigilance n'ont pas montré de signaux d'alerte particuliers liés à leur utilisation.

Un vaccin vivant atténué a également été développé, initialement à partir de souches issues de repiquages puis secondairement par génie génétique. Il est utilisé par voie nasale.

Depuis 1977, les vaccins antigrippaux comprennent trois souches virales ce qui permet de tenir compte de la diversité des virus circulant au cours d'une même épidémie. Les vaccins ayant une autorisation de mise sur le marché renferment des deux sous-types H3N2 et H1N1 du virus de type A et celle du virus de type B. Le vaccin est renouvelé tous les ans sur la base d'un choix statistique des nouvelles souches et les personnes ciblées doivent être re-immunisées chaque année. Les souches virales sont choisies par les laboratoires référents de l'OMS, qui est dorénavant le grand orchestrateur de la production des vaccins. En effet, c'est son statut d'animateur d'un réseau de laboratoires virologiques supranational, cheville ouvrière de la surveillance de l'épidémiologie des virus grippaux à l'échelle mondiale, qui a conduit à ce que l'OMS soit la principale instance décisionnaire sur ce sujet. Afin de tenir compte du caractère redondant des procédures de mise sur le marché qui doivent être renouvelées chaque année, des procédures rapides d'obtention de ces autorisations ont été mises en place. En Europe, cette procédure dite « fast track » est

organisée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) selon un plan décrit dans une guideline publiée en mai 1999 [European Commission, 1999].

Cependant, comme pour les traitements curatifs, un débat a lieu sur l'efficacité du vaccin ou plutôt sur l'existence de mesures objectives de l'efficacité du vaccin. La mesure de l'efficacité de ces vaccins est théoriquement possible mais difficile en pratique. Comme pour les autres traitements, il serait nécessaire de réaliser un essai contrôlé randomisé à grande échelle, essai qui serait à renouveler tous les ans en raison des différences virologiques de chaque épidémie. Un tel essai n'a jamais été réalisé. Les laboratoires suivent le taux de séroconversion et le rapport entre les titres sériques d'anticorps anti-hémagglutinine avant et après vaccination. Pour l'OMS, l'efficacité d'un vaccin est avérée si son taux de séroconversion est de 93% et le titre sérique des anticorps est de plus de 40%. Cependant, pour différentes raisons, en particulier liées à l'épidémiologie des virus, la séroconversion et rapport titre n'ont pas montré une corrélation parfaite avec l'efficacité clinique. La mesure de l'efficacité est donc réalisée sur des études observationnelles. Elles reposent sur une comparaison du risque relatif de maladie entre la population vaccinée et la population non vaccinée. Ce sont ces résultats qui sont utilisés pour communiquer sur l'efficacité du vaccin. L'efficacité varie beaucoup d'une année sur l'autre, par exemple elle était estimée par cette méthode à 47% pour l'hiver 2015/2016 alors qu'elle n'était que de 23% pour l'hiver 2014/2015 [Kissling et al., 2016]. Celle-ci est également différente selon les âges, et on suspecte qu'elle est plus faible chez les personnes âgées, les résultats sont donc ajustés sur un certain nombre de paramètres (âge, sexe...). Des études observationnelles mesurant le gain en termes de diminution du nombre de décès sont également disponibles, mais elles sont controversées et suspectes de nombreux biais. Entre autres, Fireman et al. [Fireman et al., 2009] ont décrit un biais de sélection pour la mesure de l'efficacité des vaccins chez les personnes âgées. En effet, l'écart du taux de mortalité entre les personnes vaccinées et celles non vaccinées était constant au cours du temps et notamment en dehors des épisodes épidémiques. On suspecte donc que la surmortalité des patients non vaccinés en période épidémique ait d'autres causes que leur absence de vaccination, ce qui conduit à une surestimation de l'efficacité du vaccin dans de nombreuses études. Ces auteurs ont proposé une correction de ce biais qui les a conduits à estimer une baisse du taux de mortalité chez les personnes vaccinées de l'ordre de 5%. En France, une étude de l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS) a essayé d'estimer les décès annuels évités,

mais ces études reposent sur des modèles mathématiques dont les hypothèses sont difficilement vérifiables [Bonmarin et al., 2015]. Enfin, une grande méta-analyse a été réalisée en 2014 [Demicheli et al., 2014], elle retrouvait des résultats mitigés sur l'efficacité de la vaccination. L'ensemble de ces travaux a conduit à ce qu'une plus grande objectivité sur la capacité réelle de la vaccination à protéger contre l'épidémie soit partagée par la communauté scientifique dans son ensemble. Ces études n'ont pas conduit cependant à une modification des recommandations concernant la cible ni l'objectif vaccinal. En France, les recommandations récentes du Comité Technique des Vaccinations (CTV) [Haut Conseil de la Santé Publique, 2014], si elles mentionnent qu'une réelle question scientifique est soulevée, concluent que le doute sur l'efficacité du vaccin ne doit pas remettre en cause la vaccination grippale.

En ce qui concerne la grippe pandémique, la recherche de méthodes de production et d'évaluation d'un vaccin a largement bénéficié des procédures mises en place pour la grippe saisonnière. La difficulté principale qu'ont à résoudre les industriels dans ce cadre est celle de pouvoir garantir que les études préliminaires nécessaires à l'obtention d'une AMM puissent être conduites dans un délai compatible avec les réalités épidémiologiques. En effet, dans le cadre des pandémies, le délai entre les premières infections et les différentes vagues pandémiques autour du globe n'est que de quelques mois, ce qui n'est pas compatible avec une procédure classique d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'un médicament. Pour résoudre cette difficulté et suite à l'épisode de grippe H5N1 de 2005, une procédure exceptionnelle d'évaluation du vaccin, dite AMM prototype (« mock-up »), a été proposée. En Europe, c'est l'Agence Européenne du Médicament qui a mis en place cette procédure d'évaluation. Elle se déroule en deux étapes :

- des vaccins pré-pandémiques sont développés plusieurs années avant l'épidémie avec une souche H5N1 et des données de qualité pharmaceutique, d'efficacité clinique et de tolérance sont évaluées selon la procédure habituelle sur plusieurs milliers de volontaires;
- une fois la souche pandémique retenue par l'OMS connue, le virus H5N1 est remplacé par cette souche et une autorisation de mise sur la marché « fast-track », en particulier sans étude clinique à grande échelle, est proposée.

Dans cette procédure, l'incertitude vient des conséquences d'une immunisation contre de nouveaux antigènes viraux jusqu'alors inconnus, le reste de la composition vaccinale

étant elle, connue. En complément des deux étapes précédentes, une évaluation dite « *Proof of Principle* » est réalisée. Son principe est d'anticiper les réactions spécifiques dues aux antigènes des virus du groupe A (seuls responsables de pandémies) avant même la souche pandémique connue. On procède donc au cours d'un essai de phase 1 à une évaluation de la tolérance de vaccins « *mock-up* » fabriqués avec des souches grippales A vis-à-vis desquelles la majorité de la population est naïve d'un point de vue immunologique. L'hypothèse sous-tendue par cette évaluation est que les données de tolérance et d'immunogénicité qui seront générées pourront également prédire le profil de sécurité qui sera observé avec un vaccin fabriqué selon le même procédé, mais contenant une souche d'un autre sous-type du virus A. Cette phase de préparation complexe permet de diminuer la durée de la procédure d'évaluation conduisant à l'autorisation de mise sur le marché l'année de la pandémie. C'est selon cette procédure qu'au cours de l'été 2009, suite à la sélection par l'OMS de la souche du virus A(H1N1)pdm09, trois vaccins ont obtenu l'AMM en Europe. En France, un quatrième vaccin a également obtenu une AMM selon la procédure standard mise en place pour la grippe saisonnière. Elle concernait le vaccin habituellement utilisé par Sanofi-Pasteur pour la grippe saisonnière, mais dont les antigènes étaient ceux de la grippe pandémique. L'étude de tolérance chez l'homme avec ces nouveaux antigènes avait été réalisée aux Etats Unis avant le début de l'épidémie en France. Deux des trois vaccins pandémiques contenaient des adjuvants. Des mesures de l'efficacité du vaccin ont été également conduites selon les modalités décrites pour la grippe saisonnière, elles retrouvaient une efficacité vaccinale de l'ordre de 60% [Kissling et al., 2009].

Problématique

L'évaluation de l'efficacité et de la toxicité des traitements anti-grippaux préventifs et curatifs soulève donc de nombreuses questions scientifiques, qui sont autant de défis épidémiologiques. Parmi ces questions celle de l'adhésion des patients aux recommandations médicales et plus largement dans le cadre de la grippe aux recommandations des autorités de santé revêt une importance particulière car elle est un des déterminants du succès de ces interventions. Notons bien sûr que les enjeux sont très différents en fonction du cadre dans lequel on se situe, et on peut distinguer schématiquement quatre situations en fonction que l'on étudie les traitements curatifs ou préventifs dans un contexte

épidémique saisonnier ou pandémique. Quoiqu'il en soit, ces quatre situations partagent un cadre commun qui est celui de l'expression d'une balance bénéfice/risque faisant intervenir trois niveaux : une évaluation scientifique de l'efficacité par des études ad hoc, la décision médicale ou une recommandation officielle sur la base des résultats de cette évaluation, et finalement l'adhésion des patients à une prescription ou une recommandation. Le contexte pandémique est particulier de part sa potentielle gravité et le contexte d'incertitude dans lequel il se tient. L'épisode pandémique A(H1N1)pdm09 a pu être l'occasion d'étudier l'impact de ce contexte d'incertitude puis dans un second temps de mesurer les déterminants de la décision médicale et l'adhésion des patients face une maladie perçue comme de faible gravité. Pour la vaccination, l'étude de l'adhésion se place dans une problématique d'acceptabilité car le patient se positionne pour ou contre le fait de se faire vacciner. On étudiera des taux de vaccination, c'est-à-dire le nombre patients ayant fait le choix de la vaccination rapporté au nombre de ceux à qui la vaccination était proposée. L'épisode pandémique a été l'occasion de nombreuses questions sur ce choix final exercé par les patients. Pour mieux comprendre les modalités de ce choix, l'étude du comportement à la fois des patients et des médecins a donné lieu à un important travail de recherche en France. C'est l'objet de la première partie de notre travail qui s'intéressera aux déterminants du choix des médecins généralistes de recommander ou non la vaccination pandémique à leurs patients. Ces études, et les publications documentant le même type d'expérience dans d'autres pays, montrent le lien fort qui existe dans ce cadre entre épisode pandémique et grippe saisonnière que ce soit en amont ou en aval de la pandémie.

Dans le cadre des traitements anti-viraux, l'acceptation du traitement par les patients ne pose a priori pas question, mais c'est l'exécution de plan de traitement qui peut être mise en défaut, comme pour tout traitement médicamenteux. On étudie donc plutôt l'adhérence des patients dans ce cadre, c'est-à-dire l'exécution précise de plan de traitement prescrit qui elle aussi conditionne son succès en pratique. Des études précises prenant en compte l'adhérence pourraient entre autres permettre de mesurer précisément son impact sur le succès ou l'échec du traitement, voire sur la survenue de résistances virales dans le cadre de la grippe. Au cours des essais thérapeutiques dont l'objectif est de mesurer l'efficacité des traitements l'adhérence a un rôle clé. Nous étudierons en détail ces questions dans une seconde partie à travers l'étude de l'adhérence à une bithérapie antigrippale dans un essai clinique randomisé. Nous verrons qu'il existe des obstacles

importants pour conduire l'ensemble de ces mesures et analyses.

Chapitre 1

Adhérence des médecins généralistes à la vaccination

1.1 Etat de l'art

1.1.1 Problématique : vaccins et rapport bénéfice/risque

L'histoire du développement de la vaccination par Jenner puis Pasteur repose sur la mise en œuvre d'un principe en apparence simple : mettre au point les conditions permettant à l'organisme d'apprendre à se défendre contre un agent ou une substance pathogène. Ce principe repose sur la faculté du système immunitaire à adapter sa réponse en fonction de son environnement et à garder la mémoire de ces réponses devenues spécifiques. La vaccination a enregistré de nombreux succès, et aujourd'hui, la vaccinologie est devenue une discipline à part entière. La découverte de nouveaux vaccins contre certaines pathologies graves reste un enjeu de santé publique qui mobilise fortement la communauté scientifique. Mais malgré ces succès, la vaccination peut souffrir d'une mauvaise image auprès du grand public, image qui a tendance à se dégrader ces dernières années sur le fond de polémiques diverses et de méfiance à l'égard des autorités sanitaires et des laboratoires pharmaceutiques. Ainsi, la méfiance de la population face aux vaccins, mesurée par des enquêtes en population générale, est passée de 10% en 2005   40% en 2010, selon l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES) [Gautier et al., 2013] et plus récemment des résultats montrent que la France est l'un des pays au sein duquel cette défiance est la plus grande [Larson et al., 2016].

Le choix vaccinal repose toujours sur une balance bénéfice/risque avec d'une part, un bénéfice individuel et collectif, en limitant la gravité de la maladie contre laquelle le vaccin protège, et d'autre part les risques liés au vaccin. Il peut y avoir des positions de principe (une opposition à la vaccination par exemple), mais pour la plupart des individus, cette balance est spécifique de chaque pathologie, chacune ayant des conséquences cliniques propres et des spécificités épidémiologiques. A l'échelle des populations, lors de l'essor de la vaccinologie au cours du XXème siècle, l'épidémiologie des pathologies infectieuses pour lesquelles des vaccins étaient développés faisait clairement pencher la balance en faveur du vaccin (par exemple dans la lutte contre la variole, la tuberculose ou la rougeole). Dès les premières vaccinations de masse, ce sont les pouvoirs publics qui, en France, ont pris la responsabilité de ce choix en rendant la vaccination obligatoire afin de protéger le plus grand nombre. Ce n'est qu'avec la mise à disposition du vaccin contre la grippe, en 1969, qu'en France la vaccination a reposé sur une démarche volontaire des individus. Les vaccins développés ensuite ont suivi cette même voie.

Dès lors, la logique d'un choix individuel, avec une perception inévitablement différente que celle du décideur public s'est imposée. Au cœur de ce choix, la perception du risque d'effets secondaires graves, joue un rôle important. Pour les personnes saines et non malades auxquelles s'adressent les vaccins, si des effets secondaires communs et non graves sont tolérables, les effets secondaires graves ne le sont pas. Les vaccins font intervenir des mécanismes immunologiques liés aux antigènes issus des micro-organismes ainsi qu'aux immuno-stimulants qui les accompagnent, ils introduisent donc dans l'organisme des substances antigéniques susceptibles de déclencher des réponses immunes non voulues. Ces réactions sont fortement liées aux micro-organismes eux-mêmes et susceptibles d'être ainsi déclenchées soit par le vaccin, soit par l'infection. Ces effets auto-immuns peuvent même être utilisés pour eux-mêmes, c'est par exemple le cas du BCG qui est utilisé en instillations intra-vésicales dans l'objectif de favoriser une réponse auto-immune dirigée contre des cellules tumorales du cancer de la vessie.

A l'inverse de cet effet recherché dans le cas du BCG, des réactions immunologiques rares mais graves ont été rapportées suite à des vaccinations, jetant le doute sur l'innocuité de certains vaccins et de la vaccination en général. La survenue de ces pathologies pose de nombreuses questions, et tout particulièrement la recherche d'outils épidémiologiques fiables permettant d'évaluer la causalité entre le vaccin et ces effets rares. Si elles

existent, le mécanisme de ces réactions est le déclenchement de phénomènes auto-immuns qui peuvent toucher divers organes, dont le système nerveux, ce qui explique leur gravité potentielle. Des alertes sur des évènements très sévères ont pu être rapidement écartés après une revue précise de données épidémiologiques ; c'est le cas par exemple du risque d'autisme lié à l'utilisation du vaccin dirigé contre le virus de la rubéole, qui a été soulevé au Royaume-Uni dans les années 1970, ou bien de la survenue de syndromes de Guillain-Barré dans les suites de l'utilisation d'un vaccin contre une grippe pandémique porcine H1N1 en 1968 aux Etats Unis. D'autres liens de causalité sont plus difficiles à écarter. La communauté scientifique n'a pu trouver de consensus depuis les années 1990 sur un possible lien entre vaccination contre l'hépatite B et maladies démyélinisantes auto-immunes, dont la sclérose en plaque. D'autres liens de causalité, à l'inverse ont été démontrés comme celui entre la survenue de narcolepsie secondaire à l'administration du vaccin contre la grippe 2009 A(H1N1)pdm09.

Ces effets secondaires graves sont très rares et concernent donc, potentiellement, un nombre très limité de patients, mais ils ont un puissant effet anxiogène sur les populations cibles concernées par ces vaccins. Une fois l'alerte lancée, un doute souvent durable s'installe rendant parfois très difficile l'adhésion de la population à une vaccination. En parallèle, la perception dans la population de la gravité des principales pathologies infectieuses a complètement changé [Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, 2006], en particulier au regard des principales causes de mortalité actuelles que sont le cancer et les maladies cardio-vasculaires. Ainsi, à l'échelle individuelle, la balance bénéfique/risque de la vaccination n'est plus aussi évidente.

Les décideurs, de leur côté, aidés par des comités d'experts officiels, en France le Haut Conseil de Santé Publique et plus spécifiquement l'une de ses commissions spécialisées, le CTV, construisent leur avis sur des études épidémiologiques dont la plupart suffisent à lever le doute sur les effets secondaires et mettent en avant leur faible incidence. Leurs décisions reposent sur une évaluation de la balance bénéfique/risque où la perception des bénéfices au niveau collectif et au regard des enjeux épidémiologiques est moins dépendante de déterminants psycho-sociaux.

Ces deux évaluations différentes du rapport bénéfique/risque, individuelle contre collective, conduisent à creuser un écart entre le grand public, les gouvernements et la communauté scientifique. Le cas de l'hépatite B est particulièrement parlant. Aujourd'hui

un individu à qui on propose la vaccination pour lui (ou son enfant) perçoit un possible risque non quantifiable de développer une sclérose en plaque. A l'inverse les membres du CTV voient l'augmentation du nombre de primo-infections dues au virus au sein de la population pour laquelle le vaccin est recommandé et qui auraient donc en théorie pu être évitées si ces personnes avaient été vaccinées, et ils ne disposent d'aucune donnée qui permettrait d'établir un lien de causalité entre vaccination et survenue de sclérose en plaque.

1.1.2 L'acceptabilité de la vaccination : définitions

Dans ce contexte, l'observation régulière des pratiques vaccinales et l'étude des déterminants des choix vaccinaux est importante. Ces études sont indispensables pour définir les priorités des politiques vaccinales, les évaluer, par exemple suivre l'impact d'une campagne de vaccination, ou mettre en place des stratégies adaptées pour améliorer les résultats de ces politiques. Daniel Levy-Bruhl, dans « *Approches méthodologiques dans l'étude de l'acceptabilité de la vaccination : exemple de trois enquêtes menées en Afrique de l'Ouest* » [Lévy-Bruhl et al., 1993], définit l'acceptabilité comme un cadre d'analyse ayant pour objectif de décrire les raisons pour lesquelles certaines populations ne profitent pas des services de vaccination qui leur sont proposés. Il cite Heggenhougen et Cléments qui à travers une analyse de la littérature sur l'acceptabilité de la vaccination en Afrique en décrivent les grands déterminants : « Il est évident que les facteurs qui peuvent être associés à l'acceptation sont liés à la fois aux caractéristiques des services de vaccination et des vaccins, et à celles des populations-cibles. D'une part, l'organisation, la disponibilité et l'accessibilité des services de vaccination, la qualité des vaccins et les moyens de diffusion de l'information et de l'éducation sanitaire sont des facteurs importants. D'autre part, le degré d'acceptabilité est lié aussi bien aux facteurs socio-économiques qu'aux croyances et aux attitudes des bénéficiaires des services de vaccination » [Heggenhougen, 1987].

Les outils d'analyse de l'acceptabilité de la vaccination reposent en très grande majorité sur des enquêtes réalisées auprès d'un public ciblé. Ces études sont au carrefour des sciences humaines et sociales, de l'épidémiologie et des sciences politiques. Les approches qualitatives permettent une étude approfondie des opinions ou des représentations des populations au travers de variables culturelles et comportementales. Elles sont réalisées sur des échantillons de petite taille et permettent à travers des entretiens semi-dirigés

ou des groupes de discussion d'explorer de façon précise les déterminants des choix en faveur ou contre la vaccination. Elles sont complémentaires des méthodes quantitatives réalisées sur de plus grands échantillons qui tentent de garantir la validité dite externe des mesures, correspondant à la généralisation possible des résultats à la population dans son ensemble. Les études quantitatives permettent de suivre de grands indicateurs comme les taux de vaccination et d'explorer certaines composantes du choix de la vaccination au regard d'hypothèses établies en amont des études. Ce sont des questions fermées qui sont proposées aux participants, limitant le contenu informatif des réponses. Afin d'aller plus loin avec ce type d'outils, une préparation minutieuse des questionnaires permet de tester des hypothèses, dont certaines conçues en lien avec des modèles théoriques, comme par exemple le modèle des croyances relatives à la santé (*Health Belief Model*). Ce modèle, centré sur les perceptions, les attitudes et les comportements des personnes, postule qu'un individu adopte un comportement de prévention ou observe un comportement de soin s'il est conscient de la gravité du problème, s'il se sent concerné, si le comportement à adopter présente pour lui plus d'avantages que d'inconvénients et s'il croit qu'il est capable de le réaliser. Il a pu être utilisé dans le cadre de la vaccination antigrippale saisonnière et pandémique.

1.1.3 Acceptabilité de la vaccination saisonnière

La modification de la perception de la vaccination par le grand public a incité les équipes de recherche à investir cette thématique avec différents outils de mesure et d'analyse. A ce titre, la vaccination antigrippale, de part ses enjeux de santé publique est un terrain d'étude privilégié et l'épisode pandémique fut une occasion unique de mieux comprendre les comportements des individus face à la vaccination.

Un suivi régulier de la vaccination contre la grippe saisonnière est réalisé au niveau national et international depuis de nombreuses années. Deux études réalisées avant l'épidémie due au virus A(H1N1)pdm09 ont estimé les taux de couverture et recherché les déterminants de l'acceptabilité de la vaccination [Szucs et Müller, 2005; Blank et al., 2008]. L'acceptabilité de la vaccination avant la pandémie était bonne en France, en particulier chez les personnes âgées de plus de 65 ans, même si l'objectif d'un taux de couverture de 75% fixé par le ministère de la santé en accord avec l'OMS n'était pas complètement atteint. Cette vaccination était néanmoins faible pour le personnel soignant, à l'excep-

tion des médecins généralistes pour lesquels la couverture était proche des 75% ciblés. Les risques liés aux vaccins n'étaient pas perçus comme constituant un frein important à la vaccination. Les principaux déterminants de l'acceptabilité étaient la perception de la gravité de la maladie, le conseil du médecin traitant, et le souhait de ne pas transmettre la maladie à sa famille. Les raisons du refus exprimé étaient : « de ne pas être à risque d'être malade », « ne jamais avoir pensé à la vaccination » ou « ne pas avoir eu de recommandation du médecin traitant ». La crainte des effets secondaires ne semble donc pas un frein majeur à la vaccination ce qui traduit la confiance de la population dans la sécurité du vaccin. Les éléments qui pouvaient inciter les personnes à se vacciner étaient : l'avis du médecin généraliste, recevoir une information plus complète sur la grippe et la vaccination. A l'inverse, la recommandation de vaccination auprès du personnel soignant (à l'exception des médecins généralistes) et son objectif étaient très mal compris ce qui explique les taux de vaccination très bas. De nombreuses études ont été conduites pour suivre et comprendre les raisons de cette faible acceptabilité de la vaccination. Une importante revue de la littérature de 2009 réalisé par Hollmeyer et al. [Hollmeyer et al., 2009] rapporte que la principale raison pour ne pas se faire vacciner était une mauvaise connaissance de la maladie grippale. A l'inverse la principale raison de se faire vacciner était un désir de protection individuelle. Au final, les auteurs concluent à un réel défaut d'information et de compréhension de la maladie ainsi que des objectifs de la vaccination.

1.1.4 Acceptabilité de la vaccination pandémique

En France, au cours de la pandémie A(H1N1)pdm09, la vaccination et les intentions de vaccination ont été suivies par deux équipes de recherche qui ont conduit plusieurs études auprès de la population générale. Les figure 1 et 2 retracent les différents temps de ces enquêtes au regard de l'épidémie et du nombre de vaccins distribués [Setbon et Raude, 2010; Schwarzinger et al., 2010b]. Il ressort de ces analyses qu'en juillet 2009, 60% des personnes interrogées se déclaraient prêtes à recevoir le vaccin alors qu'elles n'étaient plus que 40% en novembre 2009, 20% en décembre 2009 et que seuls 7% de la population ont été effectivement vaccinés à la fin de l'hiver 2009-2010 [Guthmann et al., 2010].

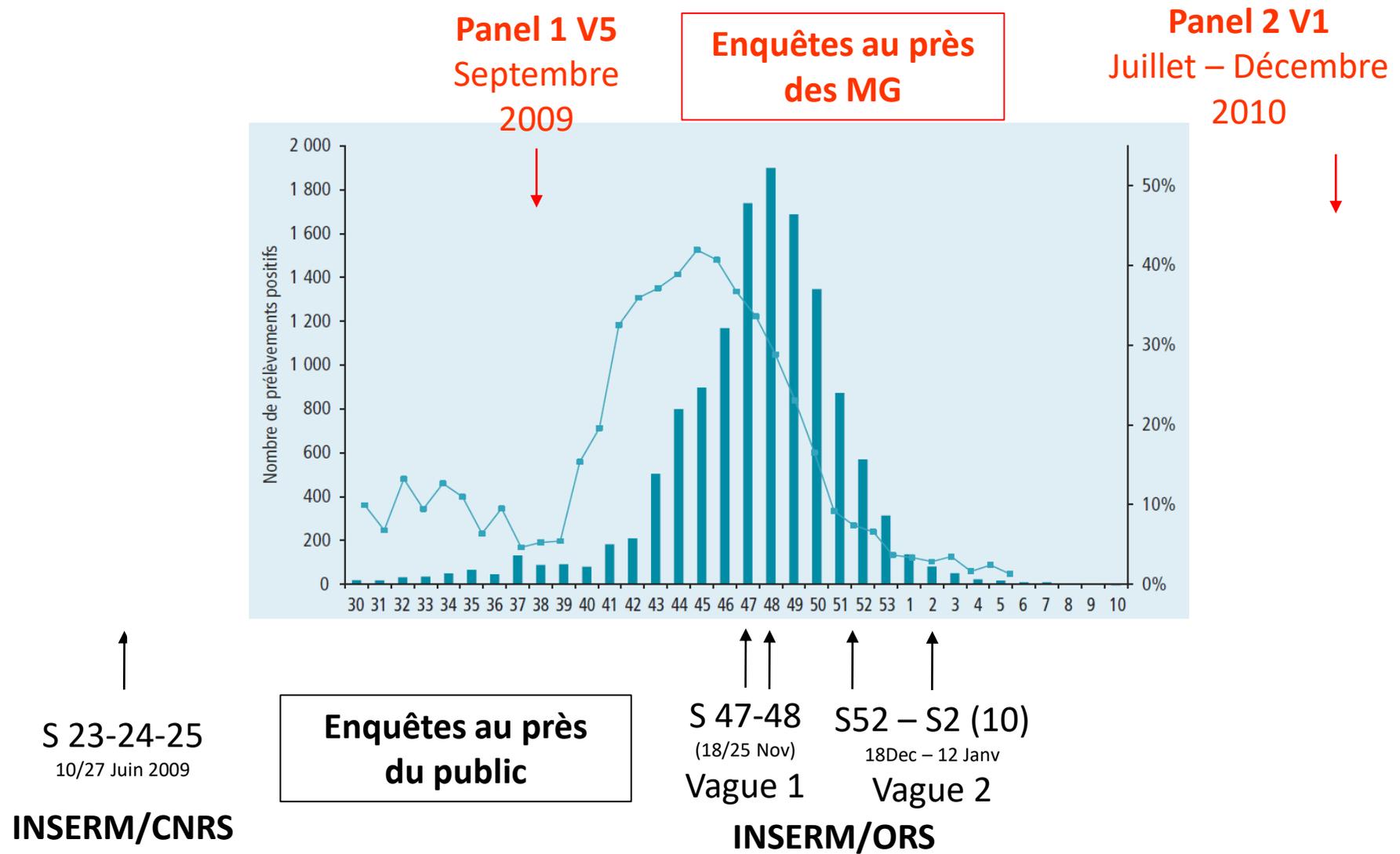


Figure 1 - Etudes des intentions de vaccination et de la vaccination au cours de la pandémie 2009 A(H1N1)pdm09 : Positionnement des enquêtes en population générale et auprès des MG par rapport à la courbe épidémique.

Source BEH Numéro thématique – Épidémie de grippe A(H1N1)2009 : premiers éléments de bilan en France - 29 juin 2010 / n°24-25-26
Épidémie de grippe A(H1N1)2009 en France : les paramètres virologiques. Évolution du nombre et du pourcentage de prélèvements positifs entre les semaines 30/2009 et 10/2010 parmi les prélèvements des réseaux Grog et Renal.

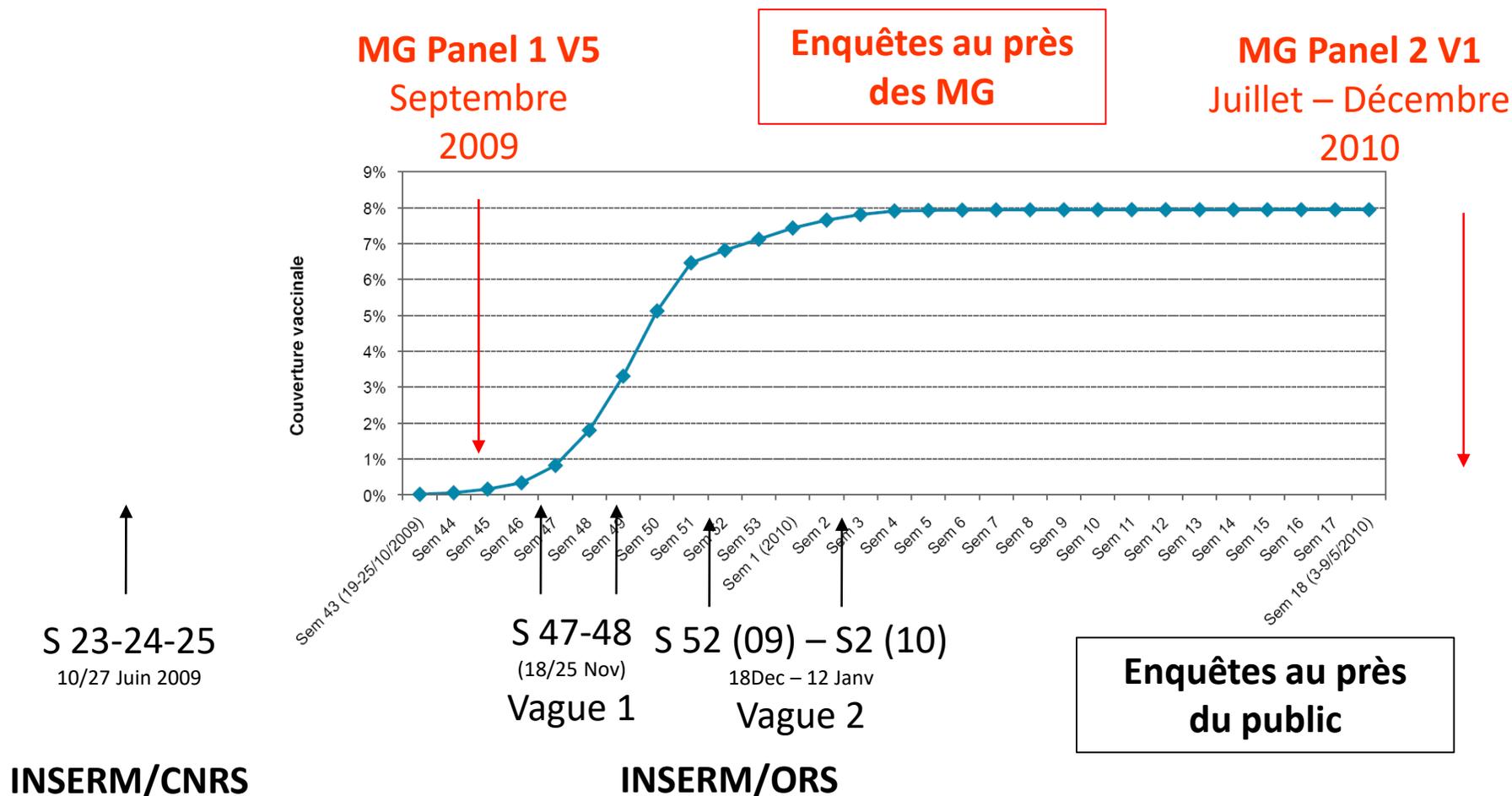


Figure 2 - Etudes des intentions de vaccination et de la vaccination au cours de la pandémie 2009 A(H1N1)pdm09 : Positionnement des enquêtes en population générale et auprès des MG par rapport l'évolution du nombre de personnes vaccinées.

Source BEHWeb n°3 • 16 septembre 2010 • Insuffisance de couverture vaccinale grippale A(H1N1)2009 en population générale et dans les groupes à risque durant la pandémie 2009-2010 en France. Couverture vaccinale par le vaccin contre la grippe A(H1N1)2009 par semaine épidémiologique, France, 2009-2010 (données CnamTS, InVS)

L'étude des déterminants de l'acceptabilité de la vaccination, notamment étudiés à travers le *Health Belief Model* par l'équipe de M. Setbon retrouve les deux éléments clés de la balance bénéfice/risque : d'une part, la perception de la gravité de la maladie, qui évolue au cours du temps, et d'autre part, les risques perçus d'effets secondaires de la vaccination. Parmi les éléments qui orientaient positivement vers la prise du vaccin, on retrouvait les antécédents de vaccination contre la grippe et le conseil du médecin traitant. Une étude qualitative a été réalisée auprès d'un petit échantillon d'adolescents et de jeunes adultes atteints d'une mucoviscidose, population à risque de grippe grave et particulièrement ciblée par la vaccination [d'Alessandro et al., 2012]. Parmi les 48 patients interrogés, 24 (50%) refusaient la vaccination et 18 (37.5%) étaient vaccinés. Le rôle du médecin traitant chez les patients vaccinés était prépondérant, alors que les patients non vaccinés exprimaient l'influence de diverses sources d'information les ayant conduits à construire leur choix en défaveur du vaccin. A l'échelle internationale, les données sur les taux de vaccination montrent que l'acceptabilité de la vaccination pandémique a été très hétérogène d'un pays à l'autre. Cependant, le succès de plusieurs campagnes est rapporté, notamment au Canada, en Suède ou en Hollande [Brien et al., 2012; Björkman et Sanner, 2013; Mereckiene et al., 2012; Lee et al., 2012; Center for Disease Control and Prevention, 2010].

En France, les résultats décevants de la campagne de vaccination qui s'est tenue dans un contexte de polémique hautement médiatisée sur le vaccin, a conduit à de nombreuses interrogations. L'Assemblée Nationale [Assemblée nationale, 2010a] puis le Sénat [Sénat, 2010] ont constitué des Commissions Parlementaires afin d'explorer les aspects plus politiques de la gestion de la campagne de vaccination. Il ressort de ces enquêtes qu'une réelle confusion a pu régner, et que les relations contractuelles avec les laboratoires pharmaceutiques ont pu conduire à des choix parfois en décalage avec la réalité de l'épidémie et de sa perception par la population et les médecins. Elles pointent l'absence d'implication des médecins généralistes dans le processus de vaccination comme l'un des facteurs clés de cet échec.

Mais que sait-on des déterminants de l'acceptabilité d'une vaccination pandémique avant l'épidémie de 2009-2010?

Les déterminants de l'acceptabilité de la vaccination en contexte d'incertitude face à un virus grippal émergent ont été étudiés en 1976, en situation réelle aux Etats Unis

à l'occasion d'une épidémie de virus A(H1N1) d'origine également porcine. L'équipe de Cummings et al. a conduit une étude sur les déterminants psycho-sociaux des intentions de vaccination contre cette épidémie [Cummings et al., 1979]. Au cours de l'hiver 1976, 286 individus joints par téléphone avant et après la campagne de vaccination ont été interrogés sur leur perception du vaccin, sur leurs intentions et finalement sur leur statut vaccinal à la fin de la campagne. Outre l'intention déclarée de se faire vacciner, les déterminants de la vaccination étaient :

- la perception du risque de la maladie;
- l'avis du médecin traitant;
- le statut socio-économique;
- l'influence sociale;
- les antécédents de vaccination contre la grippe.

Au tout début de l'épidémie de 2009, une autre équipe a pu étudier le rôle spécifique de la procédure de développement du vaccin pandémique. En effet, comme nous l'avons dit, le développement de ces vaccins puis leur acceptation par les autorités sanitaires sont mis en place dans des conditions particulières. Le développement doit être conduit durant une courte période, ce qui ne laisse pas la possibilité de réaliser les études classiques d'efficacité et de sécurité. Au cours de l'épisode pandémique A(H1N1)pdm09, juste avant la campagne de vaccination de l'été 2009, la confiance de la population dans ces procédures d'urgence a été étudiée par l'équipe de Quinn et al. [Quinn et al., 2009]. Leur article très complet propose en outre une synthèse de données bibliographiques sur la perception des mesures de protection contre les maladies infectieuses émergentes (H5N1, Anthrax,..). Pour le virus A(H1N1)pdm09, Quinn et al. ont retrouvé les principaux déterminants de l'acceptabilité publiés par Cummings et al. en 1979 :

- la recommandation claire par un médecin;
- le risque subjectif ressenti par le public;
- le réseau social;
- la perception de la sécurité du vaccin et en particulier le rôle spécifique de la procédure d'urgence d'autorisation de mise sur le marché du vaccin;
- les multiples déterminants psycho-sociaux qui affectent la perception du risque.

Comme dans le cas de la grippe saisonnière, le rôle clé du médecin traitant comme pivot de la décision du choix vaccinal est donc clairement établi. En France, ce point est

particulièrement important car la vaccination repose essentiellement sur le réseau des médecins libéraux. En 2007, dans un rapport commandité par l'Office Parlementaire Français d'Evaluation des Politiques de Santé, le sénateur Paul Blanc a coordonné l'élaboration d'un état des lieux sur la politique vaccinale de la France. Il en ressort que la vaccination est réalisée dans 90% des cas par les médecins libéraux, le plus souvent généralistes ou pédiatres. Conscient de ce rôle depuis de nombreuses années, l'INPES suit l'adhérence des médecins généralistes à l'acte vaccinal à travers le baromètre santé et des enquêtes spécifiques. L'adhérence des médecins généralistes est perçue par les autorités comme déterminante pour la mise en œuvre concrète du programme de vaccination national.

En complément de ces études sur le comportement des patients, différentes équipes ont également décrit le comportement des médecins en raison de leur rôle clé dans le processus vaccinal.

1.1.5 Déterminants de l'acceptabilité de la vaccination des médecins généralistes

L'un des principaux déterminants de l'adhérence des médecins aux campagnes de vaccination, quelle que soit la pathologie, sont les données épidémiologiques concernant la maladie [Kahn et al., 2009], et ce, bien sûr, également dans le contexte de la grippe saisonnière [Pavia et al., 2003]. Il est donc attendu que le niveau d'information sur la maladie et son vaccin [Bovier et al., 2001] soient des facteurs d'acceptabilité. Effectivement, on peut constater que le conseil en faveur de la vaccination est corrélé à un niveau d'information élevé sur les maladies visées par le vaccin [Pavia et al., 2003; Hershey et Karuza, 1997], et pour la grippe saisonnière, que la proximité des études médicales et le fait de lire des journaux scientifiques sont associés positivement à la vaccination [Pavia et al., 2003]. Les caractéristiques intrinsèques des vaccins (efficacité et effets secondaires) sont un des déterminants important de leur acceptabilité. Sur ce point, une étude intéressante a montré que même pour des vaccins dont le développement a été conduit a priori de façon optimale et dont les effets secondaires sont reconnus comme quasi inexistant, par exemple la vaccination anti-pneumococcique, un doute sur les effets secondaires persiste dans l'esprit des médecins [Pavia et al., 2003]. Ceci traduit chez certains médecins, comme dans la population générale, une défiance de principe envers la vaccination.

Par ailleurs, certains auteurs ont également pu montrer que le comportement des mé-

decins généralistes, en ce qui concerne les mesures de prévention, pour eux et pour leur famille, était corrélé à leur motivation à promouvoir les actes de prévention et éduquer leurs patients à la prévention. Par exemple, Franck et al. ont montré que chez les médecins généralistes, le fait d'avoir une activité physique régulière était lié positivement à la recommandation de vaccination [Frank et Kunovich-Frieze, 1995]. On constate également que leur acceptabilité de la vaccination (vaccination pour eux-mêmes), en ce qui concerne la grippe, est le marqueur qu'ils délivrent un message favorable sur la vaccination auprès de leurs patients [Frank et Kunovich-Frieze, 1995; Frank et al., 2000; Nichol et Zimmerman, 2001] et qu'au final pour ces médecins le taux de vaccination de leurs patients sera plus élevé que pour les autres [Rosso et al., 1992; Abramson et Levi, 2008]. Cependant, si l'association entre vaccination des médecins généralistes et conseils donnés aux patients en faveur de la vaccination semble assez forte (odds ratio de l'ordre de 2), le lien entre vaccination personnelle et vaccination effective des patients est quant à lui beaucoup plus faible (odds ratio = 1.08 dans cette étude [Abramson et Levi, 2008]).

D'autres facteurs ont également été décrits : la place plus générale de la prévention dans l'activité médicale quotidienne et le temps passé auprès des patients [Kempe et al., 2008; Pavia et al., 2003], le rôle des autorités [Bovier et al., 2001; Institut national de prévention et éducation pour la santé, 2006], le taux de remboursement [Kempe et al., 2008] et les caractéristiques sociodémographiques des médecins (par exemple, les femmes sont plus impliquées que les hommes).

Dans le cadre d'une campagne pandémique A(H1N1)pdm09, quelques données étaient disponibles avant le lancement de la campagne de vaccination. L'équipe de l'UMR 912 avait retrouvé que les intentions de vaccination étaient élevées avant le début de l'épidémie en France, et 61% des médecins généralistes interrogés se déclaraient prêts à recevoir la vaccination, ce qui était corrélé à leur propre vaccination contre la grippe saisonnière [Schwarzinger et al., 2010a].

Le tableau 1 reprend les principales publications disponibles sur l'acceptabilité de la vaccination anti-grippale contre la grippe saisonnière et pandémique A(H1N1)pdm09 auprès des médecins disponibles au moment de la rédaction des articles.

Ref		Pays	Type Etude	Variable expliquée	Cible	Amb/Hosp	Taille de l'échantillon	Virus	Période de l'étude	Acceptation	Facteurs liés à l'acceptabilité	Facteurs lié au refus
Grippe Pandémique A(H1N1)pdm09												
Étude de la recommandation de vaccination par les médecins généralistes ou pédiatres												
Dubé 2011	BMC Public Health	Canada/Quebec	email auto-administré	recommandation vaccination	Médecins (pédiatres)	Ambulatoire	911	H1N1	Aout - Sept 2009	92%	Vaccination personnelle contre la grippe pandémique A(H1N1)pdm09 (OR = 8,65) Conviction que les vaccins contre la grippe saisonnière sont utiles pour protéger la santé des enfants Poid économique perçu de la maladie Sécurité perçue du vaccin A(H1N1)pdm09 Gravité perçue de la grippe pandémique A(H1N1)pdm09 Conviction que des mesures spéciales pour prévenir la grippe pandémique A (H1N1) sont nécessaires	
Dubé 2010	BMC Res Notes	Canada/Quebec	email auto-administré	Intention recommandation vaccination	Médecins (généralistes et pédiatres)	Ambulatoire	921	H1N1	Aout - Sept. 2009 puis Nov. 2009	75%	Vaccination personnelle contre la grippe pandémique Poid économique perçu de la maladie important au Canada Recommandations faites par les associations professionnelles Sécurité du vaccin Gravité perçue de la grippe pandémique A(H1N1)pdm09 Conviction que les vaccins contre la grippe saisonnière sont utiles pour protéger la santé des enfants	
Inoue 2011	Environ Health Prev Med	Japon	email auto-administré	Intention recommandation vaccination	Médecins (généralistes)	Ambulatoire	515	H1N1	Sept. - Oct. 2009	35%	Avoir été en contact des patients infectés par le virus A(H1N1)pdm09 Antécédent de vaccination contre la grippe saisonnière Nombre de patients vu par jour Le vaccin a été associé au sexe du médecin, à l'histoire de la vaccination contre la grippe saisonnière Bien que 453 médecins (88,3%) aient l'intention de recevoir le vaccin eux-mêmes, seulement 177 médecins (34,6%) avaient l'intention de recommander la vaccination à leurs patients. Ce résultat indique que les facteurs influençant l'attitude des médecins à l'égard de la recommandation du vaccin aux patients diffèrent des facteurs influençant leur intention de recevoir eux-mêmes le vaccin.	Coût du vaccin Connaissance d'un risque possible entre syndrome de Guillain Barré et vaccination anti-grippale
Étude de la vaccination												
Apinaniz 2010	Gac Sanit.	Espagne	Enquête téléphonique	Intentions de vaccination	Professionnels de santé / population générale	Ambulatoire	109 / 219	H1N1	Nov.2009	37% / 27%		
Bohmer 2014	Gesundheitswesen.	Allemagne	Enquête téléphonique	Vaccination	Médecins	Ambulatoire	1590	H1N1 Saisonnier		60% / 61%	Information reçue par les autorités Disposer du matériel d'information sur la vaccination Utilisation d'un système de gestion de données pour la vaccination Utiliser un système de rappels actifs concernant la vaccination	Sécurité du vaccin A(H1N1)pdm09 (54% des médecins non vaccinés)
Boyeau 2011	Santé Publique	France	Questionnaire/retrospectif	Vaccination	Professionnels de santé	Hopital	542	H1N1 Saisonnier	Nov. 2009 - Fev. 2010	36% / 22.3%	Etre médecin vs autres professions de santé "Pour protéger les patients" "Pour protéger les membre de ma famille"	
CDC 2010	MMWR	USA		Vaccination	Professionnels de santé		1 417	H1N1 Saisonnier	Nov. 2009 - Fev. 2010	37% / 61% Médecins = 44% Infirmières = 44%	Existence d'une exigence de l'employeur pour la vaccination	
Chor 2010	BMJ	HongKong		Intentions de vaccination	Professionnels de santé	Hopital	2255	H1N1	Mars - Mai 2009	48%	"Suivre les recommandations de l'autorité sanitaire". Antécédent de vaccination contre la grippe saisonnière Risque perçu de contracter l'infection.	Peur des effets secondaires Doutes sur l'efficacité du vaccin
Esteves-Jaramillo 2009	Arch Med Res.	Mexico		Intentions de vaccination Recommandation	Professionnels de santé	Hopital	1097	H1N1	Juin - Sept 2009	80% 71.6 %	Etre médecin vs autres professions de santé	
Ferguson 2010	Aust J Rural Health.	Australie		Intentions de vaccination	Professionnels de santé	Hopital	252	H1N1		44%		Réactions indésirables au vaccin Sécurité du vaccin Efficacité du vaccin Limites présumées des essais sur les vaccins
Kaboli 010	Infect Control Hosp Epidemiol	Canada		Intentions de vaccination	Professionnels de santé	Hopital	4 046	H1N1		68%	Inquietude de transmettre la maladie à un proche Antécédent de vaccination contre la grippe saisonnière	Sécurité du vaccin Gravité de la maladie

Ref		Pays	Type Etude	Variable expliquée	Cible	Amb/Hosp	Taille de l'échantillon	Virus	Période de l'étude	Acceptation	Facteurs liés à l'acceptabilité	Facteurs lié au refus
Latorre 2009	Euro Surveillance	Italie	Questionnaire internet	Intentions de vaccination	Médecins (12.7%), Infirmières (87.3%)	Hopital	1960	H1N1	Octobre 2009	53% (nurses = 30%, physician = 67%)	Age, sexe masculin	
Maltezos 2010	J. Infect	Grèce		Intentions de vaccination	Professionnels de santé	Hopital	12.879	H1N1	October-November 2009	21.8%	Age, sexe masculin, être médecin, Antécédent de vaccination contre la grippe saisonnière, formation à l'utilisation du matériel de protection individuelle et d'hygiène des mains, formation spécifique sur la grippe H1N1, participation à la gestion des nouveaux cas de grippe.	
Opstelten 2010	Epub	Hollande	Questionnaire adressé par courrier	Vaccination	Médecins généralistes	Ambulatoire	670 généralistes + stagiaires	H1N1 Saisonnier	Febvrier 2010	85% / 63%	Réduire le risque de transmission du virus aux patients vulnérables Protection individuelle Indication médicale pour la vaccination Il restait quelques vaccins dans la pratique	Aucune indication médicale pour la vaccination Je suis protégé contre la grippe par une exposition professionnelle fréquente au virus Effets secondaire du vaccin Efficacité du vaccin Oubli Faible probabilité de contracter la grippe
Rachiotis 2010	Euro Surveill.	Grèce		Intentions de vaccination	Professionnels de santé	Hopital	441	H1N1	Novembre 2009	17 % (Médecins 26.7%, infirmière 4.2%)	Age Etre médecin vs autres professions de santé Antécédent de vaccination contre la grippe saisonnière	Crainte de effets secondaire du vaccin qui était plus fort chez ceux qui ont reçu des informations sur la sécurité du vaccin principalement dans les média grand publics
Schwarzinger 2009	Vaccine	France	Questionnaire téléphonique	Intentions de vaccination	Médecins	Ambulatoire	1434	H1N1	Juin - Septembre 2009	61.7%		
Suresh 2012	J Infect.	Inde	Questionnaire auto-administré	Vaccination	Médecin (51%), Infirmières (24%)	Hopital	957	H1N1	Juillet-Octobre 2011		J'appartiens à un groupe à risque élevé, je ne veux pas transmettre la maladie, vaccination recommandée par le ministère de la santé, pour me protéger, efficacité, sans effets secondaires	Efficacité, sécurité, je n'ai pas le temps, je n'appartiens pas à un groupe à risque
Thoon 2010	Ann Acad Med Singapore	Singapore	Questionnaire auto-administré	Intentions de vaccination	Professionnels de santé	Hopital	235/192	H1N1	Septembre 2009	77.4% / 83.8%	Protéger mes proches, protéger patients	Effets secondaires
To 2010	Am J Infect Control	Hong Kong	Questionnaire auto-administré	Intentions de vaccination	Infirmières	Hopital	812	H1N1	Juillet - Aout 2009	13%	Antécédent de vaccination contre la grippe saisonnière Se protéger contre la grippe H1N1	Effets secondaires Efficacité Gravité de la maladie
TORUN2010	Vaccine	Turquie	Questionnaire auto-administré remis en main propre	Vaccination Recommandation	Professionnels de santé	Hopital	718	H1N1	Decembre 2009	23% 59.6	Etre médecin vs autres professions de santé Antécédent de vaccination contre la grippe saisonnière Sécurité du vaccin Responsabilité professionnelle	Effets secondaires Efficacité du vaccin
Virseda 2010	Vaccine	Espagne	Questionnaire auto-administré	vaccination	Professionnels de santé	Hopital	527	H1N1 Saisonnier	Décembre 2009 - Janvier 2010	16.5% Médecins 48.9%, Internes 43.7% Infirmières 3.9%	Etre médecin vs autres professions de santé Antécédent de vaccination contre la grippe saisonnière Sécurité du vaccin Se protéger et protéger les patients	Effets secondaires Efficacité du vaccin
Grippe Saisonnière												
Etude de la recommandation de vaccination par les médecins généralistes ou pédiatres												
Baron 2001	Can Fam Physician	Canada		Vaccination/ Recommandations	Médecins généralistes	Amb	379	Saisonnier	1996	Vaccination = 35%		
Davis 2002	Journal of General Internal Medicine	EU	Questionnaire adressé par courrier	Recommandation de vaccination	Médecins généralistes Internistes	Ambulatoire	960		October and November 2000.	MG = 82% Internistes = 76%		
Pavia 2003	Public Health	Italie	Questionnaire adressé par courrier	Recommandation de vaccination aux personnes âgées	Médecins généralistes	Ambulatoire	500	Saisonnier		85%	Perception de la gravité de la maladie chez les personnes âgées Age du médecin Nombre d'heures travaillé Sources d'information	Méconnaissance des objectifs de la vaccination
Ridda 2008	Vaccine	Australie		Recommandation de vaccination	Médecins généralistes et Professionnels de santé	Ambulatoire et Hopital	335 MG 130 Médecins Hosp. 200 Infirmières 16 autres professionnels	Pneumocoque	Mai - Juin 2007	MG =98% Hospitaliers = 93%	La maladie pneumococcique est une maladie grave La vaccination est une mesure préventive importante pour les personnes âgées	Refus de patient Effets indésirables du vaccin antipneumococcique perçus par les patients. Informations concernant le vaccin Recommandations
Etude de la vaccination												
Canning 2005	Journal of Clinical Nursing	Angleterre	Questionnaire auto-administré	Vaccination	Infirmières	Hopital	144	Saisonnier	Janvier - Mars 2003	7.6%	Diminution du nombre de congés maladies Protection personnelle contre la grippe	Pas nécessaire Ne connais pas le vaccin Effets secondaires
Christini 2007	Infect Control Hosp Epidemiol	EU		Vaccination	Professionnels de santé	Hopital	1042	Saisonnier	Mars - Juin 2007	Médecins 69% (84% pédiatres) Etudiants med. 63% Infirmières 42% Aides soignantes 42%	Se protéger contre la grippe	
Hoffmann 2006	Infection	Revue		Vaccination			32 articles	Saisonnier				Perception erronée de la grippe, ses risques, du rôle des professionnels de santé dans sa transmission aux patients et l'importance et les risques de la vaccination Le manque de (ou le manque perçu) de vaccin disponible convenablement.
Hollmeyer 2009	Vaccine	Revue		Vaccination	Professionnels de santé		25 articles	Saisonnier			Se protéger Antécédent de vaccination contre la grippe saisonnière Efficacité Age	Fausse idées ou un manque de connaissance de l'infection grippale Un manque d'accès au vaccin

Ref		Pays	Type Etude	Variante expliquée	Cible	Amb/Hosp	Taille de l'échantillon	Virus	Période de l'étude	Acceptation	Facteurs liés à l'acceptabilité	Facteurs lié au refus
Kwong 2009	J Clin Nurs	Hong Kong	interview	Vaccination	Professionnels de santé	Hopital	197	Saisonnier		64.5%	Se protéger Recommandation par médecin	Effet secondaires Crainte des aiguilles, injections douloureuse
Lavela 2004	Infect Control Hosp Epidemiol	US		Vaccination	Professionnels de santé	Hopital	1556	Saisonnier		51%	Se protéger Protéger les patients Âge (50 ans ou plus) Sexe masculin Forte conviction de l'efficacité du vaccin Recommandation du vaccin à des collègues de travail, des patients ou des familles de patients était également associée à la vaccination contre les HC	Effets secondaires Efficacité Pas pratique
Martinello 2003	Infect Control Hosp Epidemiol	EU	Questionnaire auto-administré	Vaccination	Professionnels de santé	Hopital	213	Saisonnier		73% Médecins 82% Infirmières 62%	Connaissances sur la maladies et le vaccin Etre médecin vs autres professions de santé	
Norton 2008	Vaccine	Canada	Questionnaire auto-administré	Vaccination	Infirmières	Hopital	585	Saisonnier	Novembre 1999 - Mars 2000	78%	Existence d'un programme de vaccination pratique, avoir eu une visite médicale	

1.2 Contribution : étude de l'acceptabilité de la vaccination pandémique chez les médecins généralistes français et de leur recommandation de vaccination à leurs patients

En collaboration avec la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES), l'unité INSERM UMR912 a choisi, sachant leur rôle clé, de poursuivre son travail de surveillance dans le domaine des sciences humaines et sociales de la pandémie auprès des médecins généralistes (MG). Une étude auprès d'un panel de médecins généralistes représentatif des médecins généralistes français a été réalisée en 2010. Après avoir participé à l'analyse des enquêtes réalisées en population générale [Schwarzinger et al., 2010b], j'ai débuté mon travail de thèse par l'analyse des résultats de l'enquête auprès du panel des MG.

Panel de médecins généralistes libéraux exerçant en France métropolitaine et dans trois régions En juin 2010, un panel de médecins généralistes libéraux a été mis en place grâce à un partenariat entre la DREES, les Observatoires Régionaux de la Santé (ORS) et les Unions Régionales des Professions de Santé (URPS) de trois régions (Bourgogne, Pays de la Loire et Provence-Alpes-Côte d'Azur). Il fait suite à un précédent panel conduit de 2007 à 2009 dans cinq régions françaises. La constitution du panel a pris plusieurs semaines, et sur les 5170 médecins sélectionnés dans les bases fournies par l'assurance maladie, 4111 (79.5%) ont répondu à une première sollicitation. La base de sondage a été obtenue à partir du répertoire ADELI qui recense l'ensemble des professions de santé réglementées par le code de la santé de la famille et de l'aide sociale. Un appariement avec le Système national d'information interrégimes de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Sniiram) a permis de ne retenir que les praticiens ayant perçu au moins un euro d'honoraires dans l'année et d'ajouter un indicateur de son activité libérale. Les médecins avec un exercice exclusivement salarié (médecins hospitaliers, en centre de santé), ayant des projets de cessation d'activité ou de déménagement à moins d'un an et ceux ayant un mode d'exercice particulier (MEP) exclusif (homéopathie, acupuncture) ont été exclus. Les échantillons ont été constitués par

tirages aléatoires stratifiés sur le sexe, l'âge (moins de 49 ans, 49 à 56 ans, 57 ans et plus), le type de la commune d'exercice (urbaine, périurbaine, rurale) et le volume d'activité du médecin (faible, moyen, élevé). Finalement, 1 431 médecins ont accepté de répondre régulièrement à des questions concernant leur pratique professionnelle. Cet échantillon s'avérait relativement homogène du point de vue du sexe et de l'âge, mais hétérogène sur le volume d'activité des médecins, leurs zones, secteurs et structures d'exercice, ainsi que sur la pratique occasionnelle d'un mode d'exercice particulier. Le taux de réponse obtenu n'a pas été identique pour toutes les strates. Ainsi, les données ont été pondérées ex-post afin que les résultats obtenus sur les échantillons enquêtés dans chaque région et au niveau national soient représentatifs de l'ensemble des médecins généralistes libéraux exerçant sur chaque territoire. Dans le cadre de ce suivi régulier, la première enquête à laquelle ils ont eu à répondre était celle décrite ci-dessous. Les MG étaient contactés par téléphone par des opérateurs formés et assistés du système CATI (*Computer Assisted Telephone Interview*).

Questionnaire Le questionnaire réalisé en collaboration avec différents acteurs du domaine visait à tester certaines hypothèses issues de l'analyse bibliographique et répondre à des questions qui étaient soulevées par le contexte de la pandémie et sa déclinaison particulière en France. Les hypothèses que nous avons retenues étaient les suivantes :

- Le comportement des médecins pour leur prévention et celle de leurs proches est un déterminant de l'adhérence aux recommandations vaccinales;
- Le niveau d'information et de connaissance sur la maladie est un déterminant de l'adhérence aux recommandations vaccinales
- La perception de la gravité de la maladie est l'un des principaux déterminants de l'adhérence aux recommandations de la vaccination pandémique pour les médecins;
- Le caractère innovant de la vaccination antigrippale pandémique est un déterminant important de l'adhérence de la population et des médecins;
- Le niveau d'information des patients, quelle que soit la qualité de ces informations, est un élément important de la relation médecin/malade au cours de cette pandémie.

Les questions que nous souhaitons adressées étaient les suivantes :

- Quelles sont les sources d'information qu'utilisent prioritairement les médecins généralistes en temps de crise?

- Les médecins se reconnaissent-ils comme un groupe prioritaire, et cette reconnaissance est-elle influencée par des marqueurs concernant leur santé?

Afin d'éviter de capter un avis trop général sur la vaccination et dans l'objectif de tester leur niveau de confiance dans le vaccin pandémique, les questions concernant la recommandation de vaccination ont été séparées en une question sur les adultes jeunes non à risque et une question sur les adultes jeunes à risque.

Le questionnaire complet est présenté dans l'annexe 2. Il comprend cinq parties outre le recueil des caractéristiques démographiques des médecins :

- dix questions portent sur les moyens d'information utilisés par les médecins pour la pratique courante;
- une dizaine de questions sur leurs pratiques de prévention personnelle;
- cinq questions sur du rôle médecin généraliste dans le dispositif vaccinal français;
- vingt-cinq questions sur l'épisode de grippe H1N1 divisées en deux sous-parties, sur leur propre vaccination et perception du vaccin, puis sur leur recommandation de vaccination et le rôle perçu du médecin généraliste auprès des patients.

L'enquête a eu lieu de juin à septembre 2010.

Les analyses des réponses à ce questionnaire ont donné lieu à deux publications en 2012 et 2014, l'une portant sur l'acceptabilité de la vaccination par les médecins pour laquelle j'étais co-auteur, l'autre portant sur l'étude de la recommandation de vaccination à leurs patients. Un article à destination d'un public plus large a été publié dans la revue « Etudes et Résultats » de la DREES (l'article est joint en annexe, le lecteur pourra s'y reporter pour une description précise des modalités de constitution du panel).

1.2.1 Article 1 (co-auteur) : étude de l'acceptabilité de la vaccination pandémique par les médecins généralistes

Objectifs Etudier les déterminants de la vaccination pandémique 2009 A(H1N1)pdm09 chez les médecins généralistes français.

Méthodes Afin de faciliter la présentation des résultats, les réponses à certaines questions ont été agrégées pour permettre de dégager quatre grandes thématiques : les antécédents de vaccination contre la grippe saisonnière, la perception de la balance bénéfice/risque du vaccin, leur opinion sur l'organisation de la campagne de vaccination et

la perception de la gravité de la maladie. La disparité de l'échantillon par rapport à la population générale a été prise en compte à travers une pondération. Les analyses univariées ont reposé sur des tests adaptés aux enquêtes d'opinion, le Chi-deux de Rao-Scott et les analyses multivariées ont été réalisées avec des modèles de régressions logistiques. Une méthode de sélection dite « multi-model averaging » a été mise en œuvre pour la sélection de modèle. Finalement, une méthode utilisant le R^2 de Nagelkerke a été utilisée pour quantifier le poids relatif des variables explicatives.

Résultats Au total, 61% [95%CI,58.363.3] des médecins interrogés déclaraient s'être vaccinés contre la grippe pandémique. Il existait une association forte entre les antécédents de vaccination contre la grippe et la vaccination pandémique. Ils étaient 45,3% à trouver qu'il leur avait manqué des données fiables sur l'efficacité du vaccin. Par ailleurs, 32.7% d'entre eux ont répondu que le risque d'effets secondaires du vaccin était un frein à leur vaccination. Outre les antécédents de vaccination contre la grippe, les facteurs associés à la vaccination pandémique étaient la perception de la balance bénéfice/risque du vaccin, les opinions exprimées sur l'organisation de la campagne de vaccination, la perception de la gravité de la maladie et les sources d'information utilisées (positivement pour les sources officielles et négativement pour les médias). Un modèle de régression logistique multivarié a également confirmé que la vaccination contre la grippe pandémique était un fort prédicteur de la recommandation de vaccination en faveur du vaccin auprès des patients. L'étude précise de cette recommandation de vaccination a fait l'objet d'un travail spécifique.

Pandemic Influenza (A/H1N1) Vaccine Uptake among French Private General Practitioners: A Cross Sectional Study in 2010

Pierre Verger^{1,2,3*}, Rémi Flicoteaux⁴, Michael Schwarzingger^{5,6}, Luis Sagaon-Teyssier^{1,2,3}, Patrick Peretti-Watel^{1,2,3}, Odile Launay⁷, Remy Sebbah⁸, Jean-Paul Moatti^{1,2,3}

1 U912 Sciences Economiques & Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Marseilles, France, **2** UMR-S912, Aix Marseille Université, Institut Recherche et Développement, Marseilles, France, **3** Observatoire Régional de la Santé Provence-Alpes-Côte d'Azur, Marseilles, France, **4** Département de Biostatistique et d'Information Médicale, Hôpital Saint Louis, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Paris, France, **5** U738 Action Thématique et Incitative sur Programme-AVENIR, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Paris, France, **6** UMR-S738, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France, **7** Centre d'Investigations Cliniques BT505, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Paris, France, **8** Union régionale des professionnels de santé, médecins libéraux, Provence-Alpes-Côte d'Azur, Marseilles, France

Abstract

Background: In July, 2009, French health authorities, like those in many other countries, decided to embark on a mass vaccination campaign against the pandemic A(H1N1) influenza. Private general practitioners (GPs) were not involved in this campaign. We studied GPs' pandemic vaccine (pvaccine) uptake, quantified the relative contribution of its potential explanatory factors and studied whether their own vaccination choice was correlated with their recommendations to patients about pvaccination.

Methodology/Principal Findings: In this cross-sectional telephone survey, professional investigators interviewed an existing panel of randomly selected private GPs (N = 1431; response rate at inclusion in the panel: 36.8%; participation rate in the survey: 100%). The main outcome variable was GPs' own pvaccine uptake. We used an averaging multi-model approach to quantify the relative contribution of factors associated with their vaccination. The pvaccine uptake rate was 61% (95%CI = 58.3–63.3). Four independent factors contributed the most to this rate (partial Nagelkerke's R²): history of previous vaccination against seasonal influenza (14.5%), perception of risks and efficacy of the pvaccine (10.8%), opinions regarding the organization of the vaccination campaign (7.1%), and perception of the pandemic's severity (5.2%). Overall, 71.3% (95%CI = 69.0–73.6) of the participants recommended pvaccination to young adults at risk and 40.1% (95%CI = 37.6–42.7) to other young adults. GPs' own pvaccination was strongly predictive of their recommendation to both young adults at risk (OR = 9.6; 95%CI = 7.2–12.6) and those not at risk (OR = 8.5; 95%CI = 6.4–11.4).

Conclusions/Significance: These results suggest that around 60% of French private GPs followed French authorities' recommendations about vaccination of health care professionals against the A(H1N1) influenza. They pinpoint priority levers for improving preparedness for future influenza pandemics. Besides encouraging GPs' own uptake of regular vaccination against seasonal influenza, providing GPs with clear information about the risks and efficacy of any new pvaccine and involving them in the organization of any future vaccine campaign may improve their pvaccine uptake.

Citation: Verger P, Flicoteaux R, Schwarzingger M, Sagaon-Teyssier L, Peretti-Watel P, et al. (2012) Pandemic Influenza (A/H1N1) Vaccine Uptake among French Private General Practitioners: A Cross Sectional Study in 2010. PLoS ONE 7(8): e41837. doi:10.1371/journal.pone.0041837

Editor: Jodie McVernon, Melbourne School of Population Health, Australia

Received: April 27, 2012; **Accepted:** June 26, 2012; **Published:** August 3, 2012

Copyright: © 2012 Verger et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: The French Regional Panel of General Practices received funding from the Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques – Ministère du travail, des relations sociales, de la famille, de la solidarité et de la ville/Ministère de la Santé et des Sports as part of the 2010–2012 contract with the Observatoire Régional de la Santé Provence-Alpes-Côte d'Azur. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have no competing interests to declare.

* E-mail: pierre.verger@inserm.fr

Introduction

In March, 2009, a new influenza virus, A(H1N1), appeared in Mexico and rapidly spread to several countries [1]. The first French cases were identified on May 1, in travelers returning from Mexico. On June 11, the World Health Organization (WHO) formally confirmed the pandemic and officially declared a phase 6 alert (the highest) [2]. In July, French health authorities, like those in many other countries, decided to follow the WHO recommen-

ation [2] and embark on a mass vaccination campaign against the pandemic influenza. French authorities organized this campaign in dedicated centers and did not involve private general practitioners (GPs), who normally deliver most vaccinations against seasonal influenza. The reasons for this decision were the multidose presentation of the vaccine and to facilitate monitoring of pandemic vaccination (pvaccination) coverage. Authorities also expected that GPs would be rapidly overwhelmed in caring for the infected patients.

In October, 2009, pvaccination was proposed first to health care workers (HCWs) [3], because they were at high risk of themselves contracting A(H1N1) influenza, might transmit it to patients and medical staff, and were essential participants in combatting the pandemic. This vaccination required HCWs to come to the dedicated centers for pvaccination, which was not available for them to purchase privately and administer themselves until the end of January 2012. Influenza vaccination and then pvaccination were recommended. Moreover, HCWs are role models who play a crucial role in educating their patients about influenza vaccination [4], most especially primary care physicians, regularly consulted by the population, particularly during epidemics [5]. GPs in private practice are the linchpin of primary care in the French health care system [6].

Physicians' willingness to be vaccinated against pandemic influenza during the pre-pandemic period varied widely between countries and between types of practice within countries (from $\leq 20\%$ to $\geq 80\%$ according to published studies) [7–16]. Before the pandemic, 61.7% of GPs in France stated that they were willing to be vaccinated against A(H1N1) and 71% reported that they had been vaccinated against seasonal influenza during each of the three previous years [3]. However, previous studies suggest that the words of HCWs do not always translate into deeds, that is, in this situation, into vaccine uptake [7,17]. Pandemic vaccine uptake in HCWs has not been extensively studied. In particular, two recent reviews of studies of pvaccination and its determinants in various population groups did not mention studies of GPs' pvaccine uptake [7,8]. Most published studies show rather low rates, around or below 20–25% [7,18]. There is good evidence that past vaccination against influenza is a predictor of A/H1N1 vaccination uptake and that the degree of threat during the 2009 pandemic and perceptions of vaccination (its efficacy, safety and side effects) were associated with uptake rates. People relying on unofficial sources of information have been shown to be less likely to be vaccinated than people relying on official health sources [7]. Controversies about the safety and efficacy of the 2009 pvaccine might have modified French GPs' decisions, especially given that the pvaccine used in France included an adjuvant [19,20]. Moreover, the initial decision of French public health authorities to refuse direct involvement by GPs in the A(H1N1) influenza pvaccination campaign might have affected GPs' personal decisions to be vaccinated, including by making vaccination more inconvenient [19].

At the end of 2010 we conducted a cross-sectional telephone survey to study GPs' perceptions and behaviors regarding the pvaccination campaign. The aims of the study were to: 1) document retrospectively their pvaccine uptake; 2) quantify the relative contribution of explanatory factors of GPs' pvaccination with a model-averaging approach; 3) study whether their own vaccination choice was correlated with their recommendations to patients about pvaccination. These aims were achieved.

Methods

Sampling

In 2008, around 58,000 GPs (31.6% of them women) were in private practice in France and accounted for 56% of all GPs registered in the French Ministry of Health database; the other GPs are salaried employees of health care facilities or are not involved in health care delivery (e.g., work in administration, research, health insurance, or screening programs) and were thus not the target of our panel [21]. The survey was nested in an existing national panel of French private GPs designed to collect data regularly about their activity and practices. The panel began

in June 2010: 5,170 GPs were selected by random sampling from the Ministry of Health's exhaustive database of health professionals in France, ADELI ("Automatisation DEs Listes"). Sampling was stratified for location of the general practice (urban, suburban, or rural areas), gender, age (<49 , $49-56$, >56), and annual workload, defined by number of office consultations and house calls (<2849 , $2849-5494$, >5494) in 2008 (information was obtained for each GP from the exhaustive reimbursement database of the General Health Insurance Fund). We stratified for the latter variable because workload varies substantially between GPs and may influence their decision to participate in the panel. To limit a selection bias that might have resulted from particular opinions/attitudes, the specific topics to be studied were not mentioned to GPs before they were asked to consent to participate in the panel.

Ethics Statement

GPs who agreed to participate in the panel sent back a signed written consent to our team. The National Data Protection Authority (Commission Nationale Informatique et Libertés), responsible for ethical issues and protection of individual data in France, approved the panel and its procedures.

Procedure and Questionnaire

The survey about pvaccination took place during the last 2 months of 2010. Professional investigators contacted the panel members and interviewed them with computer-assisted telephone interview (CATI) software, using an ad hoc uniform questionnaire developed on the basis of a literature review and discussions with experts and pilot-tested for clarity, length, and face validity among 50 GPs. The questionnaire collected information about their demographic and professional characteristics and their personal history of vaccination against seasonal influenza in 2007, 2008, and 2009 (Table 1). Respondents were asked if they had agreed, back in July, 2009, with the decision to vaccinate HCWs in priority and whether this opinion had changed in the meanwhile; if and when they had been vaccinated against A(H1N1) pandemic influenza; and if they had recommended the pvaccination (yes/no) to young adults with and without known risk factors of severe flu (pregnancy, chronic diseases such as diabetes mellitus, asthma, etc. [22]). We focused on young adults because of the high proportion of hospitalizations and deaths due to the pandemic influenza in this population group, compared with seasonal influenza [23,24]. The physicians were also asked about their sources of information about the 2009 A/H1N1 pandemic and the vaccine, their trust in the public health authorities to manage the pandemic, and their opinions of the pandemic's severity and of the efficacy and adverse effects of the pvaccine. We crossed the answers to the questions about vaccine efficacy and about its adverse effects to construct a categorical variable evaluating GPs' perception of the risks and efficacy of pvaccination (Table 2). Participants were asked whether any of their patients had been hospitalized or had died because of A/H1N1 pandemic influenza. They were also asked about their perception of the pandemic's severity (high/low). We crossed the answers to these two closely correlated ($p=0.004$) variables to construct a new categorical variable as a proxy for GPs' perception of the pandemic threat, which took into account both their clinical experience of pandemic severity and their more general perception of the pandemic (Table 2). In addition, we asked GPs their opinion of the organization of the mass vaccination campaign in dedicated centers.

Table 1. Social, demographic, and professional characteristics of GPs according to their vaccination status for A/H1N1 flu (French nationwide panel of general practitioners, weighted data, N = 1431).

	%	% vaccinated GPs (N = 868.7*)	% unvaccinated GPs (N = 560.0*±)	p value†
Gender				
Male	72.7	74.3	70.4	0.10
Female	27.3	25.7	29.6	
Age (years)				
<49	30.9	32.6	28.1	0.12
49–56	36.5	34.8	39.4	
>56 years	32.6	32.7	32.5	
Place of practice				
Rural	20.7	21.5	19.6	0.05
Suburban	18.0	19.6	15.5	
Urban	61.3	58.9	64.9	
Number of office visits and house calls in 2008				
<2849	22.0	19.2	26.7	0.00
Between 2849 and 5494	52.9	53.7	51.7	
>5494	25.0	27.1	21.7	
Practice				
Group	53.5	58.9	45.3	<10 ⁻⁴
Solo	46.5	41.1	54.7	
Occasional practice of alternative medicine				
No	86.4	89.7	81.2	<10 ⁻⁴
Yes	13.6	10.3	18.8	
History of seasonal flu vaccination during the 2007–2009 winters				
0	18.8	5.6	39.1	<10 ⁻⁴
1–2	9.7	8.5	11.7	
3	71.5	86.0	49.2	
Number of CME courses in 2009‡				
0	47.3	40.9	57.0	<10 ⁻⁴
≥1	52.7	59.1	43.0	

*Weighted numbers;

†Rao-Scott Chi² test;

‡Number of half-day CME courses on infectious diseases and vaccination.

doi:10.1371/journal.pone.0041837.t001

Statistical Analysis

Due to the panel participants' characteristics (see the "results" section), we weighted the data to match the sample more closely to the national French GP population for age, gender, and 2008 workload [25]. The remainder of the paper presents the weighted data, but analyses without weighting produced very similar results.

To take the sample stratification and weights into account we used Rao-Scott Chi-2 tests to examine the univariate associations between the dependent variable, GP vaccine uptake, and the explanatory variables (Table 2). Only variables significant at $p < 0.15$ in the univariate analysis were included in the multivariate logistic regression models, which were adjusted for age, gender, size of the place of practice, 2008 workload, and type of practice (solo/group). We used a multi-model averaging approach based on the Akaike information criteria (AIC) both to take into account the uncertainty linked to the process of selecting a final model with standard regression procedures and to rank the explanatory variables according to their relative importance. This approach estimates all the possible models, given the explanatory variables

introduced, and computes the final model as the weighted average of all the parameters and standard errors from all possible models [26]. We used partial Nagelkerke's R squares to quantify the partial contributions of each explanatory variable to the GPs' vaccine uptake [27]. Nagelkerke's R² is a generalization to binary dependent variables (i.e., logit or probit) of the coefficient of determination (R²) used for continuous dependent variables (in traditional linear regression). It compares the likelihood of an empty model (with only an intercept) with the likelihood of the model with explanatory variables. This comparison is interpreted as the proportion of the variation explained by the specified model. We used relative importance weights (values between 0 and 1) to classify the explanatory factors according to the weight of the evidence supporting the presence of an actual relationship with the dependent variable [28] with the following classification [29]: [0–0.5[= no evidence; [0.5–0.75[= weak evidence; [0.75–0.90[= positive evidence; [0.95–0.99[= strong evidence; [0.99–1 [= very strong evidence.

Table 2. Opinions and attitudes of GPs according to their vaccination status for A/H1N1 flu (French nationwide panel of general practitioners, weighted data, N = 1431).

	%	% vaccinated GPs (N = 868.7 [†])	% unvaccinated GPs (N = 560.0 [†])	p value [‡]
Information sources about the pandemic				
Mass media				
No	80.1	83.8	74.4	<10 ⁻⁴
Yes	19.9	16.2	25.6	
« DGS urgent »[‡]				
No	64.0	58.7	72.2	<10 ⁻⁴
Yes	36.0	41.3	27.9	
Internet sites in French				
No	28.4	27.7	29.3	0.50
Yes	71.6	72.3	70.7	
Internet sites in English				
No	79.2	80.1	77.7	0.29
Yes	20.8	19.9	22.3	
Medical journals				
No	17.3	18.0	15.9	0.32
Yes	82.7	82.0	84.1	
Perception of pandemic vaccine risks/efficacy				
Fear of side effects and doubts about vaccine efficacy	24.8	13.7	42.2	<10 ⁻⁴
Fear of side effects only	7.8	4.4	13.2	
Doubts about vaccine efficacy only	20.5	20.8	20.1	
No fear or doubts (favorable)	46.9	61.1	24.5	
Perception of pandemic severity				
Low, no patients hospitalized	38.0	28.6	52.9	<10 ⁻⁴
High, no patients hospitalized	31.8	35.3	26.1	
Low, patients hospitalized	13.9	14.4	13.1	
High, patients hospitalized	16.3	21.8	7.9	
Opinions of the health authorities' decisions				
Agreement with mass vaccination in centers				
Totally disagrees	53.0	41.8	70.1	<10 ⁻⁴
Partially disagrees to entirely agrees	47.0	58.2	29.9	
Lack of trust in public authorities to manage the pandemic				
No	42.4	49.5	31.0	<10 ⁻⁴
Yes	57.6	50.5	69.0	

*Weighted numbers;

†Rao-Scott Chi² test;

‡Ministry of Health service providing timely information to physicians during public health emergencies through e-mails.

doi:10.1371/journal.pone.0041837.t002

We also conducted two multivariate logistic regressions adjusted for age, gender, size of practice area, and 2008 workload to test the association between GPs' recommendations about vaccination to young adults both at risk and not at risk (dependent variables) and their own vaccination (used here as an explanatory variable).

Results

Of the 5170 private GPs initially selected, 4111 (79.5%) could be contacted after a maximum of 10 attempts; 223 were not eligible, as 112 had already retired or planned to within the next year, 39 planned to move their practice within the next year, and 72 practiced exclusively alternative medicine (e.g., homeopathy or acupuncture). Finally, 1431/3888 eligible and contacted GPs

(36.8%) agreed in writing to participate in the panel, i.e., to provide regular data on their professional activity and respond to 5 consecutive surveys during a 30-month period. The GPs who refused to take part did not differ from participants according to practice location, but were more frequently male ($p = 0.02$), older ($p < 10^{-3}$), and had a higher workload in 2008 ($p < 10^{-3}$). Lack of time (46.2%) and lack of interest in the panel (15.6%) were the reasons given most frequently for refusal.

All GPs who initially joined the panel participated in this cross-sectional survey: 72.7% were male, 30.9% younger than 49 years, and 36.5% aged 49–56 years; 53.5% were in group practices; 52.9% had 2849–5494 individual patient visits in 2008; 81.2% had been vaccinated against seasonal influenza at least once between 2007 and 2009, and 71.5% in all three of those years (Table 1).

Overall, 61% (95%CI = 58.3–63.3) reported that they had been vaccinated against A/H1N1, although 67.0% had agreed in July 2009 with the authorities' decision to vaccinate HCWs in priority. Only 23.6% changed their mind about pvaccination during the pandemic, 15.8% becoming negative and 7.8% positive. According to 51.9% of the participants the severity of the pandemic was low; 32.7% thought the side effects of the pvaccine were a matter of serious concern, and 45.3% that there was a lack of reliable efficacy data; 57.6% did not trust the health authorities' ability to manage the pandemic. These percentages were significantly lower among GPs who had been vaccinated against seasonal influenza each year in 2007–2009 than in GPs not vaccinated at all (respectively 47.7%/62.4%, 25.2%/51.3%, 40.6%/57.0% and 54.8%/64.8%; all $p < 10^{-3}$).

Univariate analyses showed no association between GPs' pvaccination and their gender or age. However, compared with unvaccinated GPs, those who were vaccinated (Tables 1 & 2) were in solo practices less often; practiced some alternative medicine less often; reported more frequently regular personal vaccination against seasonal flu and a continuing medical education (CME) courses (at least one half day) about infectious diseases and vaccination within the past year; perceived the risks of the pvaccination to be lower and the efficacy higher (Table 2); consulted official medical sites (e.g., "DGS urgent") more often and the mass media less often for pandemic information; were less likely to consider the pandemic severity to be low; more frequently had patients hospitalized for A/H1N1 influenza; were more favorable to organization of the vaccination campaign in dedicated centers; and expressed more trust in public health authorities. The averaging model confirmed most of these associations (Tables 3 & 4). In particular, 4 factors strongly influenced GPs' behavior towards pvaccination (partial Nagelkerke's R^2): history of seasonal influenza vaccination (14.5%), perception of the risks/efficacy of the pvaccine (10.8%), opinion about the organization of the pvaccination campaign (7.1%), and perception of pandemic severity (5.2%): total Nagelkerke's R^2 : 46.8% (Table 4).

More than two thirds of the respondents (71.3%; 95%CI = 69.0–73.6) reported recommending pvaccination to young adults at risk of severe flu in their practice, and 40.1% (95%CI = 37.6–42.7) to other young adults. The multivariate logistic regression models adjusted for the stratification variables showed that GPs' personal uptake of pvaccine was strongly associated with their recommendation of the pvaccination to young adults, both those at risk (OR = 9.6; 95%CI = 7.2–12.6) and those not at risk (OR = 8.5; 95%CI = 6.4–11.4).

Discussion

To our knowledge, this study is the first to focus on the behaviors of GPs in private practice – rather than on their expressed willingness to be vaccinated against the pandemic A(H1N1) influenza and to recommend this vaccination to patients. French GPs' pvaccination uptake rate was lower than the vaccine uptake found among Dutch GPs (85%) in a mail survey [30]. Those authors attribute this high rate in part to a campaign by the Dutch government and the Dutch College of General Practitioners that strongly and repeatedly urged HCWs to be vaccinated against A/H1N1. We are not aware of other studies of pvaccination uptake in GPs [7,8]. However, our result was high compared to the rates observed in most studies of hospital physicians in Western countries (<15.0% to ≤50.0%) and elsewhere [7,8,18,31–34], even those based, as ours was, on questionnaires, a method that might overestimate pvaccination uptake [8]. The relatively high rate among French GPs may be explained by their first-line role in

the care of seasonal and pandemic influenza and their consequently high risk of exposure to the corresponding viruses [35]. Under these circumstances, most French GPs wanted to avoid being unable to work during an epidemic when patient demand is highest [5].

French GPs' pvaccination uptake was close to the percentage of French GPs who stated they were willing to accept the vaccination (61.7%) in a previous survey during the prepandemic period [3]. These positive words about the pvaccination appeared to be transformed into deeds – vaccination – despite the controversy surrounding it in France [19,20], especially the pandemic severity and the safety of the vaccine (choice of a pvaccine including an adjuvant, risk of Guillain-Barre syndrome [36]). Most GPs (67.0%) said that they had agreed in July 2009 with the statement that HCWs should be vaccinated in priority against A/H1N1, and this opinion was confirmed by an even greater majority (>75%) after the pandemic. Actual uptake of the pvaccine among hospital HCWs in other countries was lower than the stated intentions during the prepandemic period [34].

Our results about the determinants of pvaccination uptake are consistent with previous results for HCWs and with population studies that suggest the role of past vaccination against influenza, degree of perceived threat during the 2009 pandemic, perceptions of the benefits and risks associated with pvaccination, and sources of information about the pandemic (Bish et al. 2011). To our knowledge however, our study is the first to attempt to quantify the relative contribution of these factors, including a factor concerning the pvaccination campaign organization [7,8,30]. Such information could be useful to help prioritize and design the components of programs aiming at improving pandemic preparedness. GPs' history of regular influenza vaccination was by far the most important factor independently associated with their pvaccination [3,33,34]. Well-run seasonal influenza vaccination campaigns thus appear essential to prepare the ground for the next pandemic, especially in the face of inaccurate perceptions about its potential risks [34].

Such campaigns, however, while necessary, will apparently not be sufficient, for a considerable proportion of the GPs regularly vaccinated against seasonal influenza reported doubts about the efficacy of the pvaccine and fears of its side effects. These doubts may have been due to concerns about using new vaccines during a pandemic, probably different from concerns about established products in non-crisis situations [37]. Our results suggest that GPs' decisions to be vaccinated against A(H1N1) were based in part on their assessment and comparison of the perceived risk and the perceived benefits associated with pvaccine uptake (see Table 3, the variable for the perception of pandemic vaccine risks and efficacy), as also found among the general population [38]. During this process GPs appeared to give more weight to the vaccine's safety than to its efficacy in making their decisions. Our results also suggest that they applied the same kind of reasoning for their patients, taking level of vulnerability to A(H1N1) influenza into account in advising young adults about the pvaccination.

Some dissonance between GPs' behavior and their perceptions of the pvaccine nonetheless appeared (Table 2). A quarter of the unvaccinated GPs (A/H1N1) were quite favorable to the pvaccine: as observed elsewhere [34], they probably did not perceive themselves as at risk of contracting this flu or developing serious consequences related to it. At the same time, nearly one third of those vaccinated expressed doubts about its efficacy.

Although the ranking of explanatory factors might have been different had the pandemic been more severe [39], our results add further evidence to the need to design effective strategies to inform GPs (and all HCWs) about the risks and efficacy of a new pvaccine

Table 3. Factors associated with personal vaccination of GPs against A/H1N1 flu (French nationwide panel of general practitioners, multi-model averaging, weighted data, N = 1429).*

	Odds Ratio	95% confidence interval
Social, demographic, and professional characteristics		
Type of practice: <i>group</i> (reference: <i>solo</i>)	1.47	1.11–1.96
Occasional practice of alternative medicine (ref: <i>no</i>)	0.86	0.58–1.28
Seasonal flu vaccination during the last 3 winters [†] (ref: <i>zero</i>)		
1 – 2	4.05	2.36–6.95
3	8.63	5.81–12.82 [‡]
CME sessions [#] (ref: <i>zero</i>)	1.70	1.29–2.23
Opinions and attitudes during the pandemic		
Information sources on the pandemic		
Mass media (ref: <i>no</i>)	0.68	0.48–0.94
DGS urgent [§] (ref: <i>no</i>)	1.49	1.11–2.00
Perception of pandemic vaccine risks/efficacy (ref: <i>no fear or doubts</i>)		
<i>Doubts about efficacy</i>	0.49	0.34–0.69
<i>Fear of side effects</i>	0.20	0.12–0.33
<i>Doubts about efficacy and fear of side effects</i>	0.21	0.15–0.29
Pandemic severity perception (ref: <i>low severity, no patients hospitalized</i>)		
<i>High severity and no hospitalized patients</i>	1.86	1.35–2.58
<i>Low severity and hospitalized patients</i>	2.23	1.46–3.39
<i>High severity and hospitalized patients</i>	4.00	2.54–6.28
Opinions about health authorities' decisions		
Partially disagree to entirely agree with the organization of the vaccination campaign in centers (reference: <i>totally disagree</i>)	3.08	2.32–4.08
Lack of trust in public authorities to manage the pandemic (reference: <i>do trust authorities</i>)	0.84	0.63–1.12

*Model adjusted for gender, age, type of place of practice, 2008 workload, and solo or group practice (only the latter variable is significant);

[†]Including 2009–2010;

[‡]Significant dose-effect relation ($p < 0.001$);

[#]On infectious diseases and vaccination;

[§]Ministry of Health service distributing timely information to physicians during public health emergencies through e-mails.

doi:10.1371/journal.pone.0041837.t003

and to avoid or correct false opinions about it. These strategies should consider multiple channels of information, given that GPs use various sources to obtain their information. The inverse relation between GPs' pvaccination and their use of mass media for pandemic information (Table 3) suggests that the controversy about the pvaccine safety in the mass media induced or reinforced GPs' inaccurate opinions and their doubts about the new vaccine [40].

GPs' personal acceptance of pvaccination appeared strongly predictive of their recommendation of it to the young adults in their practice – at risk or not. This correlation is not surprising, as it exists for seasonal vaccinations [4]. Such a correlation suggests that ensuring high pvaccination uptake in GPs might be one lever for improving pvaccination uptake in the general population, especially as GPs' positive advice significantly increased acceptability of the pvaccination among adults [19]. However, French health authorities' decision to conduct the pvaccination campaign in dedicated centers implied that GPs were not involved in its implementation, although they usually play a central role in vaccination education and follow-up of their patients [41]. This probably produced a supplementary barrier to acceptance of pvaccination: uptake in the French general adult population was between 3% and 8% depending on age [20] and 22.7% in

pregnant women. Indeed our results suggest that GPs' disagreement with this decision was the third most important obstacle to their personal uptake of pvaccination (Table 4).

Strengths and Limitations of the Study

The participation rate in this national French private GP panel was 36.8%, a relatively high rate for panels of physicians requiring participation in repeated surveys (see for example [42]: response rate = 19%). Participants in the panel differed from nonparticipants for gender, age, and 2008 workload, but weighting our data by these variables did not affect our results; this is reassuring regarding the magnitude of a potential selection bias. The survey on pvaccination was cross-sectional and retrospective. Therefore, the observed links should be interpreted with caution, as recall bias and a posteriori rationalization may have affected GPs' responses about their attitudes and actions [43]. However, these would probably have had a much stronger effect had the study been carried out in the midst of the controversy, rather than several months later when the media had left the controversy behind. Using the multi-model averaging approach allowed us to draw inferences from a set of plausible models rather than from a single model [44]. Given the set of potential explanatory variables, this technique accounts for all the possible configurations and

Table 4. Relative contribution and importance of the explanatory factors associated with personal vaccination of GPs against A/H1N1 flu (French nationwide panel of general practitioners, weighted data, N = 1429: multi-model averaging).*

	Partial Nagelkerke's R ² (%)	Importance weight	Evidence [†]	Rank [‡]
Seasonal flu vaccination history	14.54	1.00	Very strong	1
Perception of pandemic vaccine risks/efficacy	10.84	1.00	Very strong	2
Opinion about the organization of the vaccination campaign in dedicated centers	7.13	1.00	Very strong	3
Perception of the pandemic's severity	5.24	1.00	Very strong	4
CME on infectious diseases and vaccination in the past year	1.70	1.00	Very strong	5
"DGS urgent" was a source of information about pvaccination	0.84	0.93	Positive	6
Mass media were a source of information about vaccination	0.62	0.91	Positive	7
Lack of trust in public health authorities	0.16	0.55	Weak	8
Occasional practice of alternative medicine	0.07	0.29	None	9

*Total Nagelkerke's R² : 46,77%.

[†]According to the value of the importance weights [28,29]:

- [0–0.5]: no evidence.
- [0.5–0.75]: weak evidence.
- [0.75–0.90]: positive evidence.
- [0.95–0.99]: strong evidence.
- [0.99–1]: very strong evidence.

[‡]Based on importance weight.

doi:10.1371/journal.pone.0041837.t004

summarizes all this information in a final composite model. In doing so, one part of the uncertainty linked to the process of selecting the final model is controlled. A weakness of this approach, however, is that uncertainty is controlled only partially: the multi-model inference is made under the assumption that the observed variables are sufficient to explain a given phenomenon and do not account for unobserved heterogeneity or omitted variables [45], a limitation it shares with other modeling approaches.

Conclusions

Analysis and quantification of the relative contribution of the factors associated with private GPs' pvaccination allowed us to pinpoint priority components of preparedness that can be improved for future influenza pandemics. In particular, the results suggest that efforts should be devoted to encouraging regular uptake of seasonal influenza vaccination among GPs, as well as providing them with clear information on the risks and efficacy of

a new pvaccine and to putting in place an organizational framework for future mass vaccination campaigns that would allow their direct involvement in the vaccination process at the population level.

Acknowledgments

We thank all GPs who participated in the survey as well as the members of the supervisory committee of the French National Panel of Ambulatory General Practices (DRESS; ORS and URPS-ML of Burgundy, Pays de la Loire, and Provence-Alpes-Côte d'Azur). We also thank Jo Ann Cahn for her help with editing.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: PV RF MS. Performed the experiments: PV. Analyzed the data: LS-T. Contributed reagents/materials/analysis tools: RF MS PP-W LS-T OL RS J-PM. Wrote the paper: PV J-PM.

References

1. Woo TM (2010) 2009 H1N1 influenza pandemic. *J Pediatr Health Care* 24: 258–266.
2. Chan M (2009) World now at start of 2009 influenza pandemic. Available: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html. Accessed 10 October 2011.
3. Schwarzinger M, Verger P, Guerville MA, Aubry C, Rolland S, et al. (2010) Positive attitudes of French general practitioners towards A/H1N1 influenza-pandemic vaccination: a missed opportunity to increase vaccination uptakes in the general public? *Vaccine* 28: 2743–2748.
4. Poland GA (2010) The 2009–2010 influenza pandemic: effects on pandemic and seasonal vaccine uptake and lessons learned for seasonal vaccination campaigns. *Vaccine* 28 Suppl 4: D3–D13.
5. Hannoun C, Dab W, Cohen JM (1989) A new influenza surveillance system in France: the Ile-de-France "GROG". 1. Principles and methodology. *Eur J Epidemiol* 5: 285–293.
6. Gautier A (2011) [2009 Health Barometer of Family Practitioners] Baromètre santé médecins généralistes 2009. Saint Denis: Impès Editions. 261 p.
7. Bish A, Yardley L, Nicoll A, Michie S (2011) Factors associated with uptake of vaccination against pandemic influenza: a systematic review. *Vaccine* 29: 6472–6484.
8. Brien S, Kwong JC, Buckeridge DL (2012) The determinants of 2009 pandemic A/H1N1 influenza vaccination: a systematic review. *Vaccine* 30: 1255–1264.
9. Chor JS, Ngai KL, Goggins WB, Wong MC, Wong SY, et al. (2009) Willingness of Hong Kong healthcare workers to accept pre-pandemic influenza vaccination at different WHO alert levels: two questionnaire surveys. *Bmj* 339: b3391.
10. Dube E, Gilca V, Sauvageau C, Boulianne N, Boucher FD, et al. (2010) Canadian family physicians' and paediatricians' knowledge, attitudes and practices regarding A(H1N1) pandemic vaccine. *BMC Res Notes* 3: 102.
11. Esteves-Jaramillo A, Omer SB, Gonzalez-Diaz E, Salmon DA, Hixson B, et al. (2009) Acceptance of a vaccine against novel influenza A (H1N1) virus among health care workers in two major cities in Mexico. *Arch Med Res* 40: 705–711.
12. Inoue Y, Matsui K (2010) Physicians' recommendations to their patients concerning a novel pandemic vaccine: a cross-sectional survey of the 2009 influenza A/H1N1 pandemic in Japan. *Environ Health Prev Med* 16: 320–326.
13. La Torre G, Di Thiene D, Cadeddu C, Ricciardi W, Boccia A (2009) Behaviours regarding preventive measures against pandemic H1N1 influenza among Italian healthcare workers, October 2009. *Euro Surveill* 14: 1–3.
14. Maltezou HC, Dedoukou X, Patrinos S, Maragos A, Poufta S, et al. (2010) Determinants of intention to get vaccinated against novel (pandemic) influenza A H1N1 among health-care workers in a nationwide survey. *J Infect* 61: 252–258.
15. Rachtiotis G, Mouchtouri VA, Kremastinou J, Gourgouliani K, Hadjichristodoulou C (2010) Low acceptance of vaccination against the 2009 pandemic influenza A(H1N1) among healthcare workers in Greece. *Euro Surveill* 15: 1–7.

16. Thoon KC, Chong CY (2010) Survey of healthcare workers' attitudes, beliefs and willingness to receive the 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccine and the impact of educational campaigns. *Ann Acad Med Singapore* 39: 307–306.
17. Yassi A, Murdzak C, Cheang M, Tran N, Aoki FY (1994) Influenza immunization: knowledge, attitude and behaviour of health care workers. *Can J Infect Control* 9: 103–108.
18. Alkuwari MG, Aziz NA, Nazzal ZA, Al-Nuaimi SA (2011) Pandemic influenza A/H1N1 vaccination uptake among health care workers in Qatar: motivators and barriers. *Vaccine* 29: 2206–2211.
19. Schwarzinger M, Flicoteaux R, Cortarenoda S, Obadia Y, Moatti JP (2010) Low acceptability of A/H1N1 pandemic vaccination in French adult population: did public health policy fuel public dissonance? *PLoS One* 5: e10199.
20. Bone A, Guthmann JP, Nicolau J, Levy-Bruhl D (2010) Population and risk group uptake of H1N1 influenza vaccine in mainland France 2009–2010: results of a national vaccination campaign. *Vaccine* 28: 8157–8161.
21. Sicart D (2008) [Physicians: Estimates as of January 1, 2008. Paris, Ministry of Health, Youth, and Sports]. Les médecins : estimations au 1er janvier 2008. Paris: Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports. Report Nb. 127.
22. HCSP (2010) [Opinion of the High Council of Public Health: Updated opinion relative to the guidelines for the use of pandemic vaccines against the influenza virus (A/H1N1)]. Avis du Haut conseil de la santé publique : actualisation de l'avis relatif aux recommandations sur l'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1). 28 octobre 2009. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 14–15: 161165.
23. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, et al. (2009) Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med* 361: 1935–1944.
24. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, et al. (2009) Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *Jama* 302: 1896–1902.
25. Potthoff RF (1994) Telephone sampling in epidemiologic research: to reap the benefits, avoid the pitfalls. *Am J Epidemiol* 139: 967–978.
26. Turkheimer FE, Hinz R, Cunningham VJ (2003) On the undecidability among kinetic models: from model selection to model averaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 23: 490–498.
27. Wright DB (2010) Perceptions about memory reliability and honesty for children of 3 to 18 years old. *British Psychological Society* 15: 195–207.
28. Kass RE, Raftery AE (1995) Bayes factors. *J Am Stat Assoc* 90: 773–795.
29. Viallefont V, Raftery AE, Richardson S (2001) Variable selection and Bayesian model averaging in case-control studies. *Stat Med* 20: 3215–3230.
30. Opstelten W, van Essen GA, Heijnen ML, Ballieux MJ, Goudswaard AN (2010) High vaccination rates for seasonal and pandemic (A/H1N1) influenza among healthcare workers in Dutch general practice. *Vaccine* 28: 6164–6168.
31. Torun SD, Torun F (2010) Vaccination against pandemic influenza A/H1N1 among healthcare workers and reasons for refusing vaccination in Istanbul in last pandemic alert phase. *Vaccine* 28: 5703–5710.
32. Savas E, Tanrıverdi D (2010) Knowledge, attitudes and anxiety towards influenza A/H1N1 vaccination of healthcare workers in Turkey. *BMC Infect Dis* 10: 281.
33. Seale H, Kaur R, Wang Q, Yang P, Zhang Y, et al. (2011) Acceptance of a vaccine against pandemic influenza A (H1N1) virus amongst healthcare workers in Beijing, China. *Vaccine* 29: 1605–1610.
34. Chor JS, Pada SK, Stephenson I, Goggins WB, Tambyah PA, et al. (2011) Seasonal influenza vaccination predicts pandemic H1N1 vaccination uptake among healthcare workers in three countries. *Vaccine* 29: 7364–7369.
35. Michiels B, Philips H, Coenen S, Denekens J, Van Royen P (2006) Serum antibodies against circulating influenza strains among vaccinated and unvaccinated general practitioners during two consecutive years (2002–2003). *Vaccine* 24: 3145–3152.
36. Sencer DJ, Millar JD (2006) Reflections on the 1976 swine flu vaccination program. *Emerg Infect Dis* 12: 29–33.
37. Henrich N, Holmes B (2009) The public's acceptance of novel vaccines during a pandemic: A focus group study and its application to influenza H1N1. *Emerging Health Threats Journal* 2: e8 doi: 10.3134/ehth.09008.
38. Raude J, Caille-Brillet AL, Setbon M (2010) The 2009 pandemic H1N1 influenza vaccination in France: who accepted to receive the vaccine and why? *PLoS Curr* 2: RRN1188.
39. Donaldson IJ, Rutter PD, Ellis BM, Greaves FE, Mytton OT, et al. (2009) Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study. *Bmj* 339: b5213.
40. Barriere J, Vanjak D, Kriegel I, Otto J, Peyrade F, et al. (2010) Acceptance of the 2009 A(H1N1) influenza vaccine among hospital workers in two French cancer centers. *Vaccine* 28: 7030–7034.
41. Fantino B, Fantino F, Dumont C, Nitenberg C, Delolme H (2004) [Preventive practice in general medicine in the Rhone-Alpes region]. *Sante Publique* 16: 551–562.
42. Joyce CM, Scott A, Jeon SH, Humphreys J, Kalb G, et al. (2010) The “medicine in Australia: balancing employment and life (MABEL)” longitudinal survey—protocol and baseline data for a prospective cohort study of Australian doctors' workforce participation. *BMC Health Serv Res* 10: 50.
43. Kraut A, Graff L, McLean D (2011) Behavioral change with influenza vaccination: Factors influencing increased uptake of the pandemic H1N1 versus seasonal influenza vaccine in health care personnel. *Vaccine* 29: 8357–8363.
44. Burnham KP, Anderson DR (2002) *Model selection and multimodel inference*. New York, NY: Springer. 488 p.
45. Lavoue J, Droz PO (2009) Multimodel inference and multimodel averaging in empirical modeling of occupational exposure levels. *Ann Occup Hyg* 53: 173–180.

1.2.2 Article 2 : étude de la recommandation de la vaccination pandémique par les médecins généralistes

Objectifs Etudier les déterminants de la recommandation de vaccination pandémique 2009 A(H1N1)pdm09 par les médecins généralistes français auprès de leur patients.

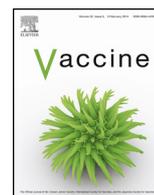
Méthodes Les analyses univariées ont été réalisées avec la correction Roa-Scott et les analyses multivariées par une régression logistique multinomiale. Une pondération sur lieu d'exercice, le genre, l'âge et la charge de travail a été utilisé pour redresser l'échantillon. Nous avons ensuite effectué une analyse médiationnelle selon Wardle et al. [Wardle et al., 2004]. Cette approche fournit un cadre pour mieux comprendre les associations entre variables explicatives dans les modèles de régression logistique. Nous avons émis l'hypothèse que les sources d'information avaient un effet indirect sur les choix de vaccination par l'intermédiaire de leur influence sur les perceptions de la balance bénéfice/risque du vaccin par les médecins généralistes . En d'autres termes, la perception des médecins généralistes de la balance bénéfice/risque de la vaccination constituaient un facteur de médiation entre les sources d'information (officielles et autres) et leur décision de recommander ou non la vaccination. Comme l'ont décrit Baron et Keny [Baron et Kenny, 1986], nous avons d'abord vérifié que les variables médiationnelles potentielles étaient toutes deux liées à la variable expliquée et aux variables explicatives potentielles. Nous avons ensuite étudié l'effet de l'élimination de ces variables médiatrices potentielles (perception de la gravité de la maladie et du risque lié à la vaccination) sur les odds ratio calculés pour la variable « sources d'information » à partir du modèle complet. Si ce retrait entraînait une augmentation de l'odd ratio de la variable « sources d'information », cela pouvait indiquer que l'effet de la variable « sources d'information » soit médié par les variables de perception du risque.

Résultats Conformément aux directives nationales et internationales, 71% des médecins généralistes déclaraient avoir recommandé la vaccination aux adultes à risque de moins de 65 ans, en revanche seuls 40% d'entre eux recommandaient cette vaccination aux adultes non à risque.

Ces résultats montrent que les MG ont adapté leur conseil concernant la vaccination au profil de risque de leurs patients, avec une évaluation de la balance bénéfice/risque

très différente entre les groupes à risque et non à risque. Bien que la pandémie ait été responsable d'un plus grand nombre de cas de grippe, et que les adultes jeunes aient été la cible privilégiée de la maladie, les médecins généralistes n'ont pas adhéré à la campagne de vaccination pour ces patients jeunes non à risque. Ils ont par ailleurs rapporté une défiance de ces patients vis à vis de la vaccination soutenue par la polémique sur le vaccin qui a eu lieu dans les médias.

Différents cofacteurs que nous souhaitions corrélérer avec ces recommandations de vaccination ont été décrits. D'une part, les sources d'information utilisées par les MG : leurs réponses montraient qu'ils avaient beaucoup consulté les sources officielles, et en effet 78,7% ont déclaré avoir consulté des données sur les sites du ministère, des agences de santé gouvernementales ou des HCSP. Cependant, 97,3% d'entre eux ont déclaré avoir consulté d'autres sources d'information pour obtenir des informations sur la pandémie ou le vaccin. On note par ailleurs que 32,2% d'entre eux ont également obtenu de l'information par l'intermédiaire des médias grand public. Nous les avons également interrogés sur leur perception de la balance bénéfice/risque du vaccin pandémique. Ils étaient nombreux (32,6%) à déclarer craindre les effets secondaires du vaccin pandémique alors que 45,3% d'entre eux ont exprimé des doutes sur son efficacité. Concernant la maladie, pour 51,9% d'entre eux, la pandémie était peu sévère. Conformément à nos hypothèses, la recommandation de vaccination était associée à leur propre perception de la gravité de la maladie, de l'efficacité et des risques du vaccin, ainsi qu'aux types de sources d'information qu'ils avaient consultés au cours de la pandémie (positivement pour les sources institutionnelles et négativement pour les grands médias). Avec un modèle d'analyse médiationnel, nous avons cherché à montrer que l'effet des sources d'information sur la recommandation de vaccination était médié par la perception de la gravité de la maladie et des effets secondaires du vaccin. Nos résultats n'ont pas permis de mettre en évidence cette effet médiationnel. Nous avons par ailleurs retrouvé que la recommandation de vaccination des MG était fortement corrélée à leur propre vaccination contre la grippe pandémique et saisonnière.



Correlates of general practitioners' recommendations to patients regarding vaccination for the 2009–2010 pandemic influenza (A/H1N1) in France: Implications for future vaccination campaigns



Rémi Flicoteaux^{a,b,*}, Céline Pulcini^{c,d,e}, Patrizia Carrieri^{e,f}, Michael Schwarzingler^{a,g}, Catherine Leport^{a,g,h}, Pierre Verger^{e,f}

^a IAME (Infection, Antimicrobien, Modélisation, Evolution), UMR 1137, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

^b Département de Biostatistique et Information Médicale, UMR-S717, Hôpital Saint Louis, APHP, Paris, France

^c Université Nice-Sophia Antipolis, Faculté de Médecine de Nice, Nice, France

^d CHU de Nice, Service d'Infectiologie, Nice, France

^e Aix Marseille Université (Aix Marseille School of Economics—SESSIM UMR 912, INSERM, IRD), Marseille, France

^f ORS PACA (Observatoire Régional de la Santé Provence-Alpes-Côte d'Azur), Marseille, France

^g IAME, UMR 1137, INSERM, Paris, France

^h AP-HP (Assistance Publique des Hôpitaux de Paris), Unité de Coordination du Risque Epidémique et Biologique, Paris, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 13 August 2013

Received in revised form 4 February 2014

Accepted 26 February 2014

Available online 12 March 2014

Keywords:

General practitioners

Health knowledge

Attitudes

Practice

Mass vaccination

Influenza A virus

H1N1 subtype

National health policy

ABSTRACT

Background: General practitioners' (GPs) recommendations to their patients regarding influenza vaccination is a key determinant of patient uptake of influenza vaccination.

Objectives: To study factors associated with GPs' recommendations regarding pandemic vaccination (pvaccination) to adults ≤ 65 years of age (hereafter referred to as adults) at risk and not at risk of severe complications of the 2009–2010 A/H1N1 influenza.

Patients/Methods: National cross-sectional survey of 1431 French GPs. Pvaccination recommendations by GPs to adults were studied according to three categories: recommended pvaccination to at-risk adults only; recommended pvaccination to all adults; recommended against pvaccination or did not provide any advice to any adult.

Results: GPs were more likely to recommend pvaccination to at-risk than not-at-risk adults (73.4% vs 40.1%, $p < 0.01$). GPs who consulted official sources of information rather than news media during the pandemic were more likely to recommend pvaccination to at-risk adults only (OR = 1.78; CI 95% = 1.27–2.48) and to all adults (OR = 2.03; CI 95% = 1.42–2.92) than other GPs. GPs' unfavorable perceptions of the risk/efficacy balance of the pandemic vaccine (pvaccine) together with their perceptions of the low severity of the disease were negatively associated with recommending pvaccination. Hospitalization of GPs' patients because of the influenza was specifically associated with pvaccine recommendation to all adults (OR = 2.81; CI 95% = 1.98–3.99) but not with pvaccine recommendation to at-risk adults only.

Conclusion: In the pandemic context, GPs' perceptions of disease severity and the risk/efficacy balance of the pvaccine were the major determinants of French GPs recommending pvaccination or not. To increase the general public's acceptability of vaccination policies, GPs should be adequately informed about the course of the epidemics and the safety of the vaccine.

© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

* Corresponding author at: Hôpital Saint Louis, APHP, Département de biostatistique et d'information médicale, 10 Avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris, France. Tel.: +33 142494794/+33 142385297.

E-mail address: remi.flicoteaux@sls.aphp.fr (R. Flicoteaux).

1. Introduction

In autumn 2009, France, like many other countries, embarked on a mass vaccination campaign to mitigate the consequences of the A/H1N1 influenza pandemic [1]. A few months previously, the High Council for Public Health (Haut Conseil de la santé publique, HCSP) recommended A/H1N1 pandemic vaccination (pvaccination) to limit the occurrence of severe flu complications rather than to limit the spread of the pandemic [2]. Nevertheless, the Ministry

of Health decided that every person who wished to be vaccinated could receive the pandemic vaccine (pvaccine) and set a target of pvaccination coverage of 75% for the whole French population [3]. Due to expected limitations in supplies of the new pvaccine, the HCSP considered healthcare workers, pregnant women and patients with underlying conditions as priority targets, in accordance with international recommendations [4]. Underlying conditions that placed patients at risk of severe complications of the flu – defined in reference to the seasonal flu – included severe chronic diseases such as bronchopulmonary disorders, congenital heart disease, severe heart failure, diabetes, and immunosuppression (including HIV) [2]. Accordingly, the pvaccination campaign first targeted healthcare workers, then the most-at-risk population groups, and finally the rest of the population. Adults <65 years of age without comorbidities were included in the lowest priority group.

In the context of a pandemic, general practitioners (GPs) play a crucial role in promoting and proposing vaccination. They are gatekeepers in the French health system and are usually consulted by their patients regarding vaccination issues. During the 2009 pandemic, patients sought advice and information from them regarding the severity of the disease as well as the benefits and safety of the pvaccine. Several studies have demonstrated the influence of GPs in individual vaccination choices during influenza outbreaks [5,6].

Although many studies have assessed the determinants of pvaccination uptake among healthcare workers and the general population [7–9], only a few have studied the factors associated with GPs' recommendations to their patients regarding pvaccination [10–12]. At the end of 2010, we conducted a cross-sectional survey of the French National Panel of General Practices to study GPs' perceptions and behaviors regarding the A/H1N1 pvaccination campaign. Our study aimed to: (1) retrospectively document GPs' recommendations to their patients regarding pvaccination, examining whether they differed for at-risk and not at-risk adults ≤65 years of age (hereafter referred to as adults); and (2) identify the factors associated with GPs' recommendations for pvaccination in these two groups, in particular sources of information and GPs' own perceptions of the new pvaccine and the disease.

2. Material and methods

2.1. Sampling

In 2008 in France, approximately 58,000 GPs (31.6% female) had private practices [13]. Our survey was nested in an existing national panel of French self-employed GPs designed to regularly collect data about their activity and practices; the panel and its procedures have been described elsewhere [6]. The panel began in June 2010. Of the 5170 GPs initially randomly selected we were able to contact 4111. Finally, 3888 were eligible. Sampling was stratified (gender, age, location of general practice and workload). The specific topics to be studied were not mentioned to the GPs before they were asked to give their consent to participate. Of the 3888 eligible GPs, 1431 (36.8%) agreed in writing to participate and formed the sample in the panel. Those who refused to take part did not differ from participants with respect to practice location, but they were more frequently male ($p=0.02$), older ($p<10^{-3}$), and had a higher workload in 2008 (number of office visits and house calls > fourth quartile, $p<10^{-3}$). A lack of time (46.2%) and a lack of interest in participating in the panel (15.6%) were the reasons most frequently cited for refusal.

2.2. Ethic statements

The National Data Protection Authority (Commission Nationale Informatique et Libertés), responsible for ethical issues and protection of individual data in France, approved the panel and its procedures.

2.3. Procedure and questionnaire

The present survey took place between June and December 2010, 4 months after the pandemic wave in France. Professional investigators contacted panel participants and interviewed them with computer-assisted telephone interview (CATI) software. The CATI questionnaire collected information on their demographic and professional characteristics and their personal history of vaccination against seasonal influenza in 2007–2009. The respondents were asked if and when they had been vaccinated against A(H1N1) pandemic influenza. They were asked two questions about pvaccination recommendation to patients: (a) whether they had recommended the pvaccination to adults at-risk of severe complications of infection (e.g. pregnant women, those with serious chronic diseases such as diabetes, respiratory diseases, etc.) and (b) whether they had recommended pvaccination to not-at-risk adults. The possible answer choices for both questions were: yes, recommended pvaccination/no, recommended against pvaccination/did not give any advice.

GPs were also asked about the sources of information they had consulted to obtain information on the pandemic, distinguishing news media and miscellaneous sources from official sources (see Supplementary material). Furthermore, they were asked about their own perceptions regarding the pandemic's severity, the efficacy and adverse effects of the pvaccine. In addition, they were asked whether any of their patients had been hospitalized or had died because of A/H1N1 pandemic influenza.

2.4. Hypotheses

A strong link between GPs' recommendations to patients regarding pvaccination and GPs' pandemic self-vaccination has previously been shown [6]. The present article focuses on sources of information and risk perception variables as potential determinants of GPs' recommendations regarding pvaccination. We tested three hypotheses. First, based on previously published data on pvaccination, we hypothesized that GPs would recommend pvaccination more often if their own perceptions of the perceived benefits of the vaccination (efficacy of the vaccine, severity of the disease) outweighed their perceived risks (safety issues). Second, we hypothesized that the various sources of information consulted by GPs during the pandemic directly influenced GPs' propensity to recommend pvaccination: a higher propensity for those who had consulted official sources promoting pvaccination, a lower propensity for those who had consulted other sources, such as news media, which at the time often reflected the controversies about the pvaccine and the pvaccination campaign in France. Third, we hypothesized that these various sources of information had an indirect effect on choices to recommend vaccination or not by first influencing GPs' own personal perceptions of the benefits/risks balance of the pvaccine and of the severity of the disease. In other words, GPs' personal perceptions of the benefits and risks posed would constitute a mediating factor between sources of information (official and otherwise) and their decision to recommend pvaccination or not: this hypothesis will be specifically explored using a mediational analysis.

2.5. Outcome variable

The outcome was the GP's recommendation of pvaccination to at-risk and not-at-risk adults. We combined answers for those who reported yes to both questions (at-risk and not-at-risk) under an umbrella term "all adults" as all respondents who reported yes to "not-at-risk" patients also replied yes to "at-risk" patients. The resulting dependent variable included three categories: recommended against pvaccination or did not provide any advice to any adult, (defined hereafter as "no recommendation"); recommended pvaccination to at-risk adults only; recommended pvaccination to all adults.

2.6. Explanatory variables

We studied associations of the outcome variable with (1) variables based on sources of information (i.e. the use of alert notifications from the Ministry of Health (DGS urgent) and the type of sources of information considered by the GP in decision-making, (2) variables based on GPs' own perceptions of the risks of the pvaccine (i.e. perception of its risk/efficacy balance), perceptions of the disease (i.e. severity perceived as low/high), and past experience with disease severity (patients hospitalized because of pandemic influenza).

2.7. Statistical analysis

We first weighted the data to obtain a representative sample of the national French GP population in terms of practice location, gender, age, and workload. We then used Rao–Scott Chi-squared tests to examine the bivariate associations between the variables of interest and the dependent variable. Rao–Scott corrections to chi-squared tests are used for cross-classified categorical data in applications where the data comes from a complex sample survey rather than from simple random sampling. They enable sample stratification and weights to be taken into account. Because our dependent variable included three categories, we performed a polychotomous logistic regression using 'no recommendation' as the reference category. Only variables associated with the outcome in the bivariate analyses were entered into the multivariate model. We used a weighted model to take into account the sampling plan with weights proportional to gender, age, location of the general practice and workload. We adjusted the model for these four variables and for a history of personal seasonal flu vaccination during the 2007–2009 winters, a factor known to be associated with the recommendation of pvaccination [6,10]. Second, we used an approach known as "mediational analysis" described by Wardle et al. [14]. This approach provides a framework to better understand the sequential pattern of the associations in logistic regression models [15]. As described by Baron and Keny [15], we first verified that the potential mediational variables were both related to the outcome and to potential explanatory variables (i.e., sources of information). We studied the effect of removing the potential mediating variables (pvaccine and pandemic severity risk perception) described in our 3rd hypothesis above, from the complete model on the odds ratio associated with the "sources of information" variables. If the odds ratios of the sources of information variables increased when the risk perception variables were removed, this would indicate that the effect of the sources of information variables may indeed be mediated by the risk perception variables. All statistical tests were two-sided with *p*-values lower than 0.05 considered to be statistically significant. Statistical analyses were performed on R software version 2.15.2 [16] using the survey package [17].

Table 1

Characteristics of general practitioners (GPs), responses for self-pvaccination and recommendation regarding pvaccination—French nationwide panel of 1431 GPs.

	Total	
	N = 1431	% ¹
Gender		
Male	1043	72.7
Female	388	27.3
Age ² (years)		
49	487	30.9
49–56	525	36.5
>56	419	32.6
Place of practice		
Rural	344	20.7
Suburban	304	18.0
Urban	783	61.3
Number of office visits and house calls in 2008 ²		
<2849	305	22.1
2849–5494	669	52.9
>5494	457	25.0
Practice type		
Group	781	53.5
Individual	650	46.5
Occasional practice of alternative medicine		
Yes	188	13.5
No	1243	86.5
History of seasonal flu vaccination during the 2007–2009 winters		
0	254	18.7
1–2	141	9.7
3	1036	71.5
Self-reported vaccination of A/H1N1 pandemic vaccine		
Not vaccinated	550	39.3
Vaccinated	881	60.7
Usually recommends seasonal flu vaccine to relatives over 65 years		
Yes	1372	95.6
No	59	4.4
Recommended pvaccination to at-risk adults ≤65 years of age in 2009–2010		
Yes	1052	73.4
No	106	7.4
Did not give any advice, favorable or otherwise, regarding pvaccination	273	19.2
Recommended pvaccination to not-at-risk adults ≤65 years of age in 2009–2010		
Yes	578	40.1
No	281	19.9
Did not give any advice favorable or otherwise, regarding pvaccination	572	40.0

¹ Weighted percentages.

² The thresholds for the categories correspond to the first and third quartiles of the variables' distributions.

3. Results

3.1. GPs' characteristics, self-vaccination and recommendations regarding vaccination

The 1431 participants' characteristics are presented in [Table 1](#): 1036 (71.5%) reported having received the seasonal flu vaccine each year since 2007, and 881 (61.7%) had received the 2009–2010 A/H1N1 pvaccine. With respect to the French health authorities' recommendations during the pandemic, 1052 (73.4%) GPs reported that they had recommended pvaccination to at-risk adults, 578 (40.1%) to not-at-risk adults while 572 (40.0%) had not provided any recommendation one way or the other to not-at-risk adults. Overall, 474 GPs (33.3%) had recommended pvaccination to at-risk adults only, 578 (40.1%) to all adults (both at-risk and not-at-risk) while 379 (26.6%) fell into the "no recommendation" category to any adult.

3.2. Perceptions and practices regarding the pandemic

Concerning the sources of information consulted, 1130 (78.7%) GPs declared consulting official sources of information (Ministry, Health agencies, HCSP), 451 (32.2%) consulted news media while 1393 (97.3%) consulted other non-official sources of information (specialized Internet sites, medical press, medical journals, professional organizations, etc.). A fear of side effects of the pvaccine for themselves was reported by 461 (32.6%) participants, 642 (45.3%) expressed doubts about its efficacy, and 734 (51.9%) perceived the severity of the pandemic as low. Among the participants, 441 (30.2%) reported that at least one of their patients had been hospitalized because of the pandemic influenza.

3.3. Factors associated with GPs' recommendations regarding pvaccination

Consulting official sources of information regarding the pandemic was positively associated with recommending the pvaccine to at-risk adults and to all adults (vs not recommending the pvaccine, Table 2), whereas consulting news media was negatively associated with these variables. Fear of side effects of the pvaccine in general and doubts about its efficacy were both negatively associated with "recommending pvaccination to at-risk adults only" and "recommending pvaccination to all adults". Perceiving the severity of the pandemic as low was negatively associated with "recommending pvaccination to all adults" but was not associated with "recommending pvaccination to at-risk adults only". Patient hospitalization for pandemic influenza was positively associated with GPs' "recommending pvaccination to all adults" but not with GPs' "recommending pvaccination to those at-risk only". We also analyzed factors associated with "recommending pvaccination to all adults" vs "recommending pvaccination to at-risk adults only": sources of information variables were not associated with differences in recommendations but risk perception variables were (Table 2). As shown in Table 3, removing risk perception variables did not change the odds ratio associated with "sources of information" variables.

4. Discussion

This cross-sectional survey of a national panel of French GPs enabled us to study GPs' recommendations regarding 2009/2010 A/H1N1 pandemic influenza pvaccination to population groups with different levels of risk of severe complications. To the best of our knowledge, relatively few articles have been published on this topic in primary care [10–12]. In our study 40% of French GPs had recommended pvaccination against A/H1N1 flu to all adults (at risk and not at risk), whereas 33.3% had recommended it to at-risk adults only. In accordance with our hypotheses 1 and 2 described above, GPs' vaccine recommendation behaviors were associated with GPs' own perceptions of disease severity, efficacy and the risks accompanying pvaccination, as well as with the type(s) of information sources they consulted during the pandemic. However, contrary to our third hypothesis described above, we did not find that the effect of information sources on recommendation behaviors was mediated by GPs' own risk perceptions.

4.1. Recommendation for pvaccination to at-risk and not-at-risk adults

In line with national and international guidelines, 71.3% of GPs recommended vaccination to at-risk adults <65 years of age. To the best of our knowledge, to date only two surveys have focused on GPs' recommendations regarding pvaccination to adults [11,12]. One was a study in Japan which showed that 34.6% of a sample of

453 GPs intended to recommend the pvaccination to their patients. The second study, in Canada, showed that 88% of the 207 participant GPs intended to recommend the pvaccine to their patients [11,12]. Comparison of their results with ours is nonetheless difficult as these studies were carried out before the immunization campaigns or concerned the whole adult population without any distinction between specific at-risk group and age categories. Our results raise the question of the specificity of a vaccination campaign in a pandemic context [18] particularly in terms of rapidity and conditions of new vaccine development and trust in the authorities. Recommendation of pvaccination to not-at-risk adults was a subject of much debate worldwide before and during the pvaccination campaigns in October 2009 [19,20]. The uncertainty of a significant proportion of GPs regarding the recommendation of pvaccination to populations not at risk of severe forms of infection may have been fueled by incoherence between the pvaccination coverage objective defined by the French Health Ministry directives (75% of the French population), the publication during the campaign of epidemiological data showing the relatively low severity of the 2009 A/H1N1 flu [21,22] and controversies in the news media questioning the safety of the pvaccine [3].

4.2. Role of GPs' perceptions and experience

As previously shown in various population groups (public, hospital healthcare workers, GPs) [9,23,24], GPs' perceptions of the efficacy and risks of pvaccination were an important factor in our study (if not the most important factor) in terms of their decision to recommend it or not to patients. Our results also suggest that GPs considered the risk profile of their patients in their recommendations: they weighed the risk of pvaccination against its potential benefits according to the risk status of their patients. Moreover, those GPs who perceived the disease severity as high or who had patients hospitalized because of the pandemic flu were more inclined to extend their recommendation for pvaccination to not-at-risk individuals compared with other participant GPs. This observation is in line with previous observations made for influenza and other diseases [25,26].

4.3. Role of the sources of information

The clear link between the type of information sources (official sources vs mass media) that GPs consulted during the 2009 pandemic and their recommendations for pvaccination is also in line with the literature. In a previous study, we found that the various sources of information most likely influenced GPs with respect to their decision regarding self-pvaccination, which in turn was a major factor in their decision to recommend pvaccination or not to patients [6]. News media coverage has been shown to be a recurrent negative determinant of decisions regarding self-pvaccination in healthcare workers [27], whereas official sources have been associated with increased pvaccination coverage for both the public and healthcare workers [7,27].

Our results did not however confirm our third hypothesis which was that risk perception variables acted as mediational variables between sources of information and GPs' recommendation regarding the pvaccine. In other words, our data do not confirm that consulting specific sources of information influenced GPs' own perceptions about the severity of the pandemic and the risk/efficacy balance of the pvaccine to the extent that this consultation influenced their decision to recommend pvaccination or not. This counterintuitive result is not easy to interpret. We hypothesize that GPs more inclined to consult official sources of information during the pandemic would also have been more inclined to consult such sources before the pandemic and would usually have been more compliant with official recommendations [28]. This

Table 2
Factors associated with GPs' recommendation regarding pandemic vaccination to their patients: multinomial regression model¹—French nationwide panel of 1431 GPs.

Factors	Total		Recommended pvaccination to at-risk adults ² only vs did not recommend it		Recommended pvaccination to all adults ³ vs did not recommend it		Recommended pvaccination to all adults ³ vs to at-risk adults only	
	N	%	OR (95% CI)	pValue	OR (95% CI)	pValue	OR (95% CI)	pValue
Sources of information variables								
Use of DGS urgent ⁴								
No	919	64.0	1		1		1	
Yes	512	36.0	1.27 (0.93, 1.74)	0.131	1.5 (1.08, 2.08)	0.021	1.19 (0.91, 1.56)	0.175
Use of official sources of information								
No	301	21.3	1		1		1	
Yes	1130	78.7	1.78 (1.27, 2.48)	0.001	2.03 (1.42, 2.92)	<0.001	1.12 (0.8, 1.58)	0.318
Use of mass media								
No	980	67.8	1		1		1	
Yes	451	32.2	0.72 (0.54, 0.98)	0.043	0.57 (0.41, 0.79)	0.001	0.78 (0.58, 1.04)	0.091
Risk perception variables								
Perception of pandemic vaccine risk/efficacy balance								
Neither fear nor doubts	679	46.9	1		1		1	
Fear of side effects only	110	7.8	0.46 (0.27, 0.76)	0.005	0.17 (0.09, 0.31)	<0.001	0.38 (0.22, 0.66)	0.001
Doubts about vaccine efficacy only	291	20.5	0.57 (0.38, 0.84)	0.008	0.28 (0.18, 0.41)	<0.001	0.48 (0.35, 0.67)	<0.001
Fear of side effects and doubts about vaccine efficacy	351	24.8	0.33 (0.23, 0.47)	<0.001	0.13 (0.09, 0.19)	<0.001	0.38 (0.27, 0.55)	<0.001
Perception of the severity of the disease								
High severity	697	48.1	1		1		1	
Low severity	734	51.9	1.02 (0.75, 1.37)	0.397	0.6 (0.44, 0.82)	0.002	0.64 (0.49, 0.83)	0.002
Past experience with the disease								
Patients hospitalized because of pandemic influenza								
No	990	69.8	1		1		1	
Yes	441	30.2	1.38 (0.98, 1.96)	0.073	2.81 (1.98, 3.99)	<0.001	2.06 (1.56, 2.73)	<0.001

¹ Multinomial regression models, controlling for age, gender, place of practice, number of office visits and house calls, private/group practice, occasional practice of alternative medicine, history of seasonal influenza self-vaccination.

² Adults ≤ 65 years of age at-risk of severe flu complications.

³ All adults ≤ 65 years of age: i.e. at-risk and not-at-risk.

⁴ French Ministry of Health service providing timely information to physicians during public health emergencies through e-mails.

Table 3
Mediational analysis: estimation of the strength of association between pvaccination behaviors and sources of information variables (odds ratio¹) before and after removal of risk perception variables—French nationwide panel of 1431 GPs.

Type of information used by the GP regarding the A/H1N1 pandemic and associated vaccination campaign	Recommended pvaccination to at-risk adults ² only vs did not recommend pvaccination		Recommended pvaccination to all adults ³ vs did not recommend pvaccination	
	Full model	Model without the risk perception variables	Full model	Model without the risk perception variables
"DGS urgent" ⁴	1.27 (0.93–1.74)	1.29 (0.95–1.76)	1.54 (1.13–2.09)	1.5 (1.08–2.08)
Official sources of information	1.78 (1.27–2.48)	1.78 (1.29–2.47)	2.17 (1.54–3.05)	2.03 (1.42–2.92)
Mass media	0.72 (0.54–0.98)	0.71 (0.53–0.95)	0.53 (0.39–0.72)	0.57 (0.41–0.79)

¹ Multinomial regression models, controlling for age, gender, place of practice, number of office visits and house calls, practice, occasional practice of alternative medicine, history of seasonal vaccination and patients hospitalized because of pandemic influenza.

² Adults ≤ 65 years of age at-risk of severe flu complications.

³ All adults ≤ 65 years of age: i.e. at-risk and not-at-risk.

⁴ This is the French Ministry of Health service which distributes timely information to physicians during public health emergencies through e-mails.

characteristic would have been all the more important in GPs' decision-making processes when confronted with contradictory information and uncertainty during the vaccination campaign.

4.4. Strengths and limitations of the study

The survey participation rate in this national French self-employed GP panel was 36.8%, a relatively high rate for physician panels requiring participation in repeated surveys (see, for example [29]: response rate = 19%). Participants from the panel differed from non-participants in terms of gender, age, and 2008 workload. However weighting our data with these variables did not affect the results, which suggests a limited effect of potential selection bias. This survey on vaccination was declarative and retrospective. Therefore, recall bias and information bias cannot be excluded and the associations observed should be interpreted with caution. In particular a posteriori rationalization may have affected GPs' responses about their own perceptions of disease severity and vaccine safety, as a great deal of information was already available on these aspects at the time of the survey [30]. These factors would most likely have had a much stronger effect had our study been performed in the midst of controversy, rather than several months later when the news media no longer showed any interest in the issue.

5. Conclusion

In the pandemic context, perception of disease severity and risk/benefit balance of the new vaccine were the two major determinants of GPs' recommendations regarding vaccination. Sources of information also influenced their recommendations (positively for official sources and negatively for news media). To limit the influence of news media, given the crucial role of GPs in promoting and recommending vaccination to their patients, in particular during a pandemic, GPs should benefit from high quality and timely information about the course of epidemics and the safety of vaccines. Well-conducted official campaigns may increase GPs' acceptability of vaccination policies, as was demonstrated in the Netherlands, where the uptake of vaccination reached 85% in GPs in 2009–2010 [31]. Such campaigns should, in particular, address negative opinions regarding vaccination available in the news media and on the Internet. Tools should also be developed and made available to GPs to help them comprehensively answer the questions asked by their patients about vaccines and diseases targeted by vaccines.

Funding

The French Panel of General Practices received funding from Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES) – Ministère du travail, des relations sociales, de la famille, de la solidarité et de la ville, Ministère de la santé et des sports, through a multiannual agreement on objectives. The work of C.P. was supported by the InfectiopoleSud foundation (a non profit-making foundation, <http://www.infectiopolesud.com/>), which paid for her accommodation and travel expenses during her time in Marseille. None of the above bodies had any role in study design; the collection, analysis, and interpretation of data; the writing of the paper; or the decision to submit this paper for publication.

Conflict of interest

I declare that I have no conflict of interest.

Acknowledgments

We thank all the GPs who participated in the survey as well as the members of the supervisory committee of the French National Panel of Ambulatory General Practices (DRESS; ORS and URPS-ML of Burgundy, Pays de la Loire, and Provence-Alpes-Côte d'Azur), Daniel Floret and Jean-Claude Desenclos for their help in the questionnaire design. We also thank Jude Sweeney for his help in editing the English version of the manuscript.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.02.074>.

References

- [1] Ministère de l'intérieur. Decree dated August 21, 2009: logistic planning for a vaccination campaign against the new virus A(H1N1) [Circulaire du 21 août 2009: Planification logistique d'une campagne de vaccination contre le nouveau virus A(H1N1)]. Ministry of the Interior, Ministry of Health and Sports[[nl]]Ministère de l'Intérieur, Ministère de la Santé et des Sports; 2009.
- [2] Haut Conseil de la Santé Publique. Recommendation on priorities of utilization of pandemic vaccine against virus A(H1N1)v [Avis relatif aux recommandations sur les priorités sanitaires d'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v]. High Council for Public Health[[nl]]Haut Conseil de la Santé Publique; October, 2009.
- [3] Milon A. A(H1N1)v influenza: feedback on the first pandemic of the XXIth century [La grippe A(H1N1)v: retour sur la première pandémie du XXIème siècle Paris]. In: Report no. 685. French Senate[[nl]]Sénat; 2010.
- [4] Mereckiene J, Cotter S, Weber JT, Nicoll A, D'Ancona F, Lopalco PL, et al. Influenza A(H1N1)pdm09 vaccination policies and coverage in Europe. *Euro Surveill* 2012;17.
- [5] Cummings KM, Jette AM, Brock BM, Haefner DP. Psychosocial determinants of immunization behavior in a swine influenza campaign. *Med Care* 1979;17:639.
- [6] Verger P, Flicoteaux R, Schwarzwinger M, Sagaon-Teyssier L, Peretti-Watel P, Launay O, et al. Pandemic influenza (A/H1N1) vaccine uptake among French private general practitioners: a cross sectional study in 2010. *PLoS One* 2012;7:e41837.
- [7] Bish A, Yardley L, Nicoll A, Michie S. Factors associated with uptake of vaccination against pandemic influenza: a systematic review. *Vaccine* 2011;29:6472–84.
- [8] Blasi F, Aliberti S, Mantero M, Centanni S. Compliance with anti-H1N1 vaccine among healthcare workers and general population. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 5):37–41.
- [9] Brien S, Kwong JC, Buckeridge DL. The determinants of 2009 pandemic A/H1N1 influenza vaccination: a systematic review. *Vaccine* 2012;30:1255–64.
- [10] Dube E, Fannie D, Vladimir G, Julie BA, Chantal S, France L, et al. A(H1N1) pandemic influenza and its prevention by vaccination: paediatricians' opinions before and after the beginning of the vaccination campaign. *BMC Public Health* 2011;11:128.
- [11] Dube E, Gilca V, Sauvageau C, Boulianne N, Boucher FD, Bettinger JA, et al. Canadian family physicians' and paediatricians' knowledge, attitudes and practices regarding A(H1N1) pandemic vaccine. *BMC Res Notes* 2010;3:102.
- [12] Inoue Y, Matsui K. Physicians' recommendations to their patients concerning a novel pandemic vaccine: a cross-sectional survey of the 2009 influenza A/H1N1 pandemic in Japan. *Environ Health Prev Med* 2011;16:320–6.
- [13] Sicar D. Physicians: estimates as of January 1, 2008 [Les médecins: estimations au 1er janvier 2008]. In: Report no. 127. Paris: Ministry of Health, Youth, and Sports[[nl]]Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports; 2008.
- [14] Wardle J, McCaffery K, Nadel M, Atkin W. Socioeconomic differences in cancer screening participation: comparing cognitive and psychosocial explanations. *Soc Sci Med* 2004;59:249–61.
- [15] Baron RM, Kenny DA. The moderator–mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol* 1986;51:1173–82.
- [16] Ihaka R, Gentleman R. R: a language for data analysis and graphics. *J Comput Graph Stat* 1996;5:299–314.
- [17] Lumley T. Analysis of complex survey samples. *J Stat Software* 2004;9:1–19.
- [18] Henrich N, Holmes B. The public's acceptance of novel vaccines during a pandemic: a focus group study and its application to influenza H1N1. *Emerg Health Threats J* 2008;2:e8, <http://dx.doi.org/10.3134/ehjt.09.008>.
- [19] Allam MF. Influenza A (H1N1) pandemic: true or false alarm. *J Epidemiol Community Health* 2009;63:862.
- [20] Hayward A. Influenza A (H1N1) pandemic: true or false alarm. *J Epidemiol Community Health* 2009;63:775–6.
- [21] Lemaitre M, Carrat F, Rey G, Miller M, Simonsen L, Viboud C. Mortality burden of the 2009 A/H1N1 influenza pandemic in France: comparison to seasonal influenza and the A/H3N2 pandemic. *PLoS One* 2012;7:e45051.

- [22] Vaux S, Van Cauteren D, Guthmann JP, Le Strat Y, Vaillant V, de Valk H, et al. Influenza vaccination coverage against seasonal and pandemic influenza and their determinants in France: a cross-sectional survey. *BMC Public Health* 2011;11:30.
- [23] Hanquet G, Van Damme P, Brasseur D, De Cuyper X, Gregor S, Holmberg M, et al. Lessons learnt from pandemic A(H1N1) 2009 influenza vaccination. Highlights of a European workshop in Brussels (22 March 2010). *Vaccine* 2011;29:370–7.
- [24] Schwarzing M, Flicoteaux R, Cortarenoda S, Obadia Y, Moatti JP. Low acceptability of A/H1N1 pandemic vaccination in French adult population: did public health policy fuel public dissonance? *PLoS One* 2010;5:e10199.
- [25] Nichol KL, Zimmerman R. Generalist and subspecialist physicians' knowledge, attitudes, and practices regarding influenza and pneumococcal vaccinations for elderly and other high-risk patients: a nationwide survey. *Arch Intern Med* 2001;161:2702–8.
- [26] Pavia M, Foresta MR, Carbone V, Angelillo IF. Influenza and pneumococcal immunization in the elderly: knowledge, attitudes, and practices among general practitioners in Italy. *Public Health* 2003;117:202–7.
- [27] Prematunge C, Corace K, McCarthy A, Nair RC, Pugsley R, Garber G. Factors influencing pandemic influenza vaccination of healthcare workers—a systematic review. *Vaccine* 2012;30:4733–43.
- [28] Clerc I, Ventelou B, Guerville MA, Paraponaris A, Verger P. General practitioners and clinical practice guidelines: a reexamination. *Med Care Res Rev* 2011;68:504–18.
- [29] Joyce CM, Scott A, Jeon SH, Humphreys J, Kalb G, Witt J, et al. The “medicine in Australia: balancing employment and life (MABEL)” longitudinal survey—protocol and baseline data for a prospective cohort study of Australian doctors' workforce participation. *BMC Health Serv Res* 2010;10:50.
- [30] Kraut A, Graff L, McLean D. Behavioral change with influenza vaccination: factors influencing increased uptake of the pandemic H1N1 versus seasonal influenza vaccine in health care personnel. *Vaccine* 2011;29:8357–63.
- [31] Opstelten W, van Essen GA, Heijnen ML, Ballieux MJ, Goudswaard AN. High vaccination rates for seasonal and pandemic (A/H1N1) influenza among healthcare workers in Dutch general practice. *Vaccine* 2010;28:6164–8.

1.3 Synthèse de l'étude de l'acceptabilité de la vaccination contre la grippe

Le suivi de la vaccination des MG était important afin de compléter les données sur les patients eux-mêmes ou sur des aspects plus politiques de la gestion de la crise. Il était important de confronter ces analyses avec une étude approfondie des perceptions par les MG des vaccins contre la grippe et de la vaccination pandémique en particulier ainsi que sur la campagne. Ce travail s'appuyait sur une connaissance des déterminants de la vaccination contre la grippe saisonnière qui a permis de mettre en lumière l'articulation entre grippe saisonnière et grippe pandémique, ce qui est un des éléments importants de nos résultats.

Effectivement, les médecins ont perçu de façon négative la campagne de vaccination. Celle-ci semble avoir eu un effet négatif puisque 15% des MG déclaraient avoir finalement changé d'avis sur leur choix de se faire vacciner. Le taux de vaccination restait cependant élevé, avec environ 60% de MG déclarant s'être fait vacciner, moins important malgré tout que le taux de vaccination contre la grippe saisonnière la même année, témoignant d'une certaine défiance envers le vaccin pandémique. Traditionnellement, les MG français font partie de ceux qui se vaccinent le plus contre la grippe saisonnière avec des taux proches des 75% recommandés. Cette acceptation témoigne de leur adhérence à l'objectif de ces recommandations qui est essentiellement de limiter la transmission du virus à leurs patients. Il est probable que cela ait également été l'un des principaux motifs de leur acceptabilité de la vaccination pandémique. En effet, le choix de la vaccination pandémique n'était pas fortement lié à la perception d'un risque important de la gravité de la maladie, mais par contre était lié très fortement à leur vaccination contre la grippe saisonnière. Les expériences internationales en matière de vaccination pandémique ont été très hétérogènes. Dans certains pays, des études ont permis de documenter des succès de cette campagne en particulier auprès des MG. En Hollande par exemple, à l'inverse de la France, les taux de vaccination ont au final dépassé les taux qui pouvaient être prédits par l'étude des intentions de vaccination avant la campagne. Le taux de vaccination des MG a été particulièrement élevé pour atteindre près de 85% de MG vaccinés, bien au-delà des taux de vaccination contre la grippe saisonnière des MG habituellement retrouvés dans ce pays. La campagne avait été conduite par le gouvernement en collaboration étroite avec

le collège hollandais des médecins généralistes.

Notre étude des déterminants de la vaccination a par ailleurs permis de mettre en évidence des liens forts entre la vaccination des MG et leur recommandation de vaccination. Nous avons choisi de dissocier recommandation de vaccination aux patients à risque d'une part puis aux patients non à risque d'autre part et ce, afin d'étudier de façon spécifique l'une des particularités de la vaccination pandémique par rapport à celle contre la grippe saisonnière : sa recommandation auprès d'un public nombreux, habituellement non ciblé par la vaccination, les adultes non à risque. La pertinence de la recommandation de la vaccination pandémique dans ce groupe spécifique a été l'objet de nombreux débats dans le monde et en France notamment, avant et pendant la campagne de vaccination [Alam, 2009; Hayward, 2009]. En effet, comme l'ont souligné les sénateurs dans leur rapport [Sénat, 2010], l'objectif de couverture défini par le gouvernement (75% de la population française), et la publication au cours de la campagne de données épidémiologiques montrant la gravité relativement faible de l'épisode pandémique 2009 A(H1N1)pdm09 a posé de nombreuses questions. Cet objectif initial défini au début de la pandémie, n'a pas été revu malgré les données rassurantes sur le plan épidémiologique [Lemaitre et al., 2012; Vaux et al., 2011] . Les adultes jeunes non à risque étaient quantitativement le groupe le plus important à convaincre pour atteindre un taux de vaccination de 75%. Finalement, cela a été l'un des groupes où la vaccination a été la plus basse (entre 3% et 8% [Guthmann et al., 2010]) , ce qui est dû en partie aux dates tardives de mise à disposition du vaccin pour ces personnes en regard de la courbe épidémique. La faible adhérence des médecins généralistes à la recommandation de vaccination pour ces patients jeunes sans facteur de risque a pu également participer au mauvais résultat de cette campagne. Elle témoigne également de la défiance des médecins envers les autorités de santé qui avaient, elles, fait campagne en faveur de cette vaccination. L'Assemblée Nationale a constaté ce décalage au cours de son enquête et les députés ont regretté que « les décisions prises concernant l'organisation de la campagne n'aient pas mieux intégré la faible perception du risque par la population et la nécessité de susciter son adhésion et celle des professionnels de santé, notamment libéraux, à une campagne de vaccination que l'on souhaitait massive mais qui reposait sur la liberté de choix »[Assemblée nationale, 2010b].

Nous avons étudié différents aspects du choix des médecins en faveur de la recommandation de vaccination pour les adultes non à risques.

Comme cela avait déjà été rapporté pour divers groupes dont les professionnels de santé et les médecins généralistes [Brien et al., 2012; Hanquet et al., 2011; Schwarzingger et al., 2010b], les perceptions des MG de l'efficacité et des risques de la vaccination étaient un facteur important (sinon le facteur le plus important) de leur décision de recommander ou non cette vaccination à leurs patients.

Le rôle de l'information sur la maladie et les vaccins était l'une des grandes thématiques de l'enquête. Nous voulions tester l'influence que pouvaient avoir les sources d'information sur le choix de la recommandation de vaccination à travers une modification de la perception de la balance bénéfice/risque de la vaccination, mais également décrire pour les autorités les canaux privilégiés d'information à destination des médecins généralistes.

La défiance envers le vaccin a été en grande partie relayée dans les grands médias, où les questions de la sécurité du vaccin pandémique et de la gravité de la maladie ont été largement commentées. Nous avons mis en évidence un lien clair entre le type de source d'information (sources officielles et médias grands publics) que les médecins ont consulté au cours de la pandémie de 2009 et leurs recommandations de vaccination, lien qui avait été décrit dans la littérature. En effet, le rôle négatif des médias a été retrouvé comme un déterminant récurrent des décisions en matière de vaccination des professionnels de santé [Prematunge et al., 2012], alors que les sources officielles étaient associées à une couverture accrue de la vaccination chez ces professionnels [Bish et al., 2012; Prematunge et al., 2012]. En particulier en France, ces données confirment que l'importante controverse dans les médias a pu avoir un impact sur la confiance des médecins comme celle de leurs patients.

La construction d'un avis en faveur de la recommandation de vaccination pour ce groupe non à risque était liée à la perception de la gravité de maladie, et les médecins qui ont perçu la gravité de la maladie comme élevée ou qui avaient eu l'expérience de patients hospitalisés en raison de la pandémie étaient plus enclins à étendre leur recommandation aux adultes non à risque. Cette observation est conforme aux observations antérieures faites pour la grippe et d'autres maladies [Nichol et Zimmerman, 2001; Pavia et al., 2003]. Elle montre également que l'expérience personnelle des médecins est un élément déterminant de leur choix. Les médecins ont également déclaré qu'ils n'avaient pas entièrement confiance dans le ministère pour obtenir des informations sur la maladie, mais plus dans ses agences spécialisées dans la surveillance épidémiologique. Ainsi l'InVS était

l'organisme dans lequel les médecins avaient le plus confiance. Ceci pourrait témoigner de l'intérêt et de la volonté des MG d'avoir des données leur permettant de construire leur propre avis en fonction de leur expérience et de leurs connaissances.

1.4 Conclusion

Le choix vaccinal est un processus complexe reposant sur l'évaluation d'une balance bénéfice/risque spécifique à chaque maladie. Il traduit également une croyance d'ordre général sur la vaccination, son efficacité et ses risques. En France, de nombreuses polémiques ont eu lieu alimentant la suspicion à l'égard de la vaccination avec pour conséquence une diminution d'utilisation par les populations cibles de ce service de santé. Parmi ces polémiques, celle qui a eu lieu, au cours d'épisodes de grippe pandémique fut d'une grande intensité. Le suivi de la vaccination contre la grippe avant et pendant la pandémie a permis de dresser un tableau général de l'acceptabilité de la vaccination auprès de la population et d'étudier ses principaux déterminants. Parmi ceux-ci, le rôle du médecin généraliste a été reconnu comme central, malgré le rôle marginal qui leur a été laissé dans la gestion de la pandémie par les pouvoirs publics. En effet, les faibles taux de vaccination du vaccin pandémique en France ont conduit à un questionnement des institutions sur la gestion politique de l'épisode pandémique et plus particulièrement sur les aspects liés à la campagne de vaccination. L'absence d'implication des MG a été relevée comme l'une des erreurs de cette campagne. Ce rôle était par ailleurs documenté par différentes études sur la vaccination en général et contre la grippe en particulier mais également sur la vaccination en contexte d'incertitude comme la grippe pandémique.

1.5 Perspectives

Ce travail nous a conduit à suivre et étudier les comportements des Français et des médecins généralistes durant l'épisode pandémique. Les sénateurs avaient formulé la crainte que l'impact de l'expérience négative vécue au cours de la pandémie n'ait des répercussions sur la confiance dans la vaccination et en particulier la vaccination antigrippale. Le suivi de l'acceptabilité de la vaccination a confirmé les craintes exprimées et, en effet l'épisode pandémique semble avoir eu un impact fort sur l'acceptabilité de la vaccination en France. L'équipe de l'UMR 912 qui a continué à suivre les intentions de vaccination et a mesuré

de façon précise l'impact de cette situation de controverse. A travers un suivi longitudinal réalisé grâce à plusieurs enquêtes téléphoniques, les auteurs ont observé que la défiance des Français vis à vis de la vaccination était passée de 8,5% en 2000 à 9,6% en 2005 pour atteindre le niveau inquiétant de 38,2% en 2010 [Peretti-Watel et al., 2013]. En ce qui concerne la grippe saisonnière les taux de vaccination ont chuté en particulier chez les sujets âgés de plus de 65 ans, allant de 60 et 65% avant la pandémie jusqu'à près de 50% actuellement.

L'impact en termes de santé publique de la défiance des patients vis-à-vis de la vaccination est difficile à évaluer et ce d'autant que, comme nous l'avons souligné, des questions méthodologiques se posent sur la mesure même de l'efficacité du vaccin. Depuis quelques années, d'importants travaux de recherche et de collecte de données ont été mis en place pour améliorer l'évaluation de l'efficacité de la vaccination. Citons entre le projet I-MOVE [Kissling et al., 2016] qui mobilise chaque année de nombreux chercheurs à travers l'Europe et le suivi mis en place le CDC aux EU [Kostova et al., 2013; Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2013]. Nous espérons que malgré les obstacles ces recueils de données pourront permettre de suivre grâce à des outils méthodologiques adaptés l'impact de la diminution des taux de vaccination.

L'autre conséquence spectaculaire de l'après pandémie semble être la défiance vis à vis des pouvoirs publics, défiance qui s'exprime également dans la communauté médicale et scientifique. Dans la dernière enquête consacrée à la vaccination auprès du panel de médecins généralistes DRESS/UMR 912, si 80% des médecins ont répondu avoir confiance dans le ministère de la santé, parmi eux, 53% estimaient néanmoins que les sources officielles étaient influencées par l'industrie et 29% préféraient se fier à leur propre jugement plutôt qu'aux recommandations officielles [Collange et al., 2015]. Le gouvernement, conscient de ce désinvestissement, a commandé un nouveau rapport sur l'évaluation de la politique vaccinale, dont la coordination a été confiée à la députée Sandrine Hurel [Hurel, 2016]. Dans son rapport, la députée cite en particulier Didier Torny, chercheur CNRS au centre de Sociologie de l'Innovation de l'école Mines ParisTech, qui soulignait lors du congrès de la société française de Santé Publique (SFSP) de 2011 que « La recommandation vaccinale ne se situe donc plus dans un univers consensuel mais durablement controversé dans lequel la portée et les limites de l'expertise sont redéfinies ». Les médecins généralistes sont aux premières loges pour observer ce changement d'attitude. Lors de l'un des derniers congrès

du réseau des Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe (GROG) en 2013, l'intervention du Pr Laurent Letrillart a décrit parfaitement ce phénomène et la façon dont les médecins généralistes ont réussi à s'y adapter en particulier pour la vaccination grippale. Il confirme que pour les médecins, comme pour les patients, la perception de l'efficacité de la vaccination contre la grippe a beaucoup évolué, peut-être pour se rapprocher plus justement des données épidémiologiques. Pour ce médecin, le fait que l'efficacité du vaccin soit perçue comme modérée n'était pas nécessairement en défaveur de la vaccination dans la mesure où le fait de partager ce constat avec ses patients pouvait être un élément de transparence permettant de construire un dialogue plus vrai avec eux.

Chapitre 2

Adhérence des patients aux traitements médicamenteux anti-grippaux

Après l'étude l'acceptabilité de la vaccination, nous avons choisi d'explorer une dimension complémentaire et qui est celle l'adhérence aux traitements médicamenteux antiviraux. Notre étude se tenait dans le cadre d'un essai thérapeutique randomisé où la question de l'adhérence joue un rôle important sur la fiabilité des résultats issus des analyses statistiques. Nos travaux nous ont conduits à nous confronter aux difficultés pratiques soulevées par le suivi des patients ambulatoires, quand bien même nous nous trouvions dans un essai thérapeutique. Ils nous ont également conduit à nous questionner sur la validité des méthodes d'analyses face à ces difficultés. Au final, ce questionnement par son impact en terme de santé publique au travers de la réaffirmation du lien fort qui existe entre évaluation, efficacité pratique et adhérence, fait ressortir le cadre commun d'analyse qui existe entre adhérence aux traitements et acceptabilité de la vaccination et leur impact à la fois individuel et collectif.

2.1 Etat de l'art

2.1.1 La notion d'adhérence

L'adhérence pourrait être vue comme la mesure explorant comment le comportement du patient coïncide avec les recommandations médicales qui lui ont été faites [Garber et al., 2004]. Les interventions en santé étant de nature très diverses (conseils hygiéno-diététiques, intervention chirurgicale, mesures de prévention), les champs d'application de ces études sont très variés. L'adhérence aux traitements médicamenteux est l'un des aspects les plus étudiés. De fait, l'exécution correcte de la prescription médicale est l'un des cofacteurs de l'efficacité des traitements médicamenteux et à ce titre participe pleinement à l'analyse des causes d'échecs ou de succès. Le rationnel de l'association entre adhérence et efficacité, est donnée par les propriétés pharmacologiques des principes actifs dont l'étude a permis de définir la posologie optimale nécessaire pour atteindre l'équilibre souhaité entre toxicité et efficacité d'une ou plusieurs molécules données. Le défaut d'adhérence, l'absence de prise du traitement et plus généralement de suivi des recommandations médicales, vient rompre cet équilibre et aura donc des conséquences sur l'efficacité du traitement. Les chercheurs ont d'ailleurs tenté de différencier l'efficacité « théorique » des traitements de leur efficacité en pratique appelée *effectiveness* [Gartlehner et al., 2006]. L'efficacité correspondent ici à une mesure optimale de l'effet du traitement réalisée par exemple au cours d'essais cliniques, et l'*effectiveness* correspondent à l'efficacité en situation réelle, prenant en compte notamment les difficultés liées à l'adhérence. Cependant comme nous le verrons au cours de cette deuxième partie la mesure d'une efficacité théorique au cours d'essais cliniques peut également se heurter à la question du défaut d'adhérence. L'étude de l'adhérence, et donc plutôt de la non-adhérence, se tient donc dans deux contextes assez différents : celui des essais cliniques contrôlés randomisés où elle soulève entre autres des questions spécifiques liées aux instruments de mesure de l'efficacité des traitements, et celui des phases qui suivent la mise sur le marché et pour lequel la mesure de l'adhérence offre un cadre d'analyse de l'efficacité pratique ou *effectiveness* et des outils pour aider patients et médecins à concrétiser le plan de traitement choisi.

Type de mesure	Avantages	Inconvénients
<u>Méthodes directes</u>		
Prise du traitement devant un professionnel	Méthode la plus juste	Les patients peuvent dissimuler les pilules dans la bouche, puis les jeter; Impraticable pour une utilisation de routine
Mesures sanguines	Objectif	Les variations du métabolisme peuvent donner une fausse impression d'adhérence; coûteux
Mesure d'un biomarqueur	Objectif; Dans les essais cliniques, peut également être utilisé pour mesurer l'effet du placebo	Nécessite des analyses quantitatives coûteuses et la collecte de fluides corporels
<u>Méthodes indirectes</u>		
Questionnaires patients	Simple; peu coûteux; les plus utilisés dans le cadre clinique	Les résultats sont facilement déformés par le patient
Pill counts	Objectif, quantitatif, facile a réalisé	Données facilement altérées par les patients
Consommation en pharmacie	Objectif; facile à obtenir	L'achat de médicament ne signifie pas qu'ils seront pris par les patients
Évaluation de la réponse clinique du patient	Simple; généralement facile à réalisé	D'autres facteurs que l'adhérence au traitement peuvent affecter la réponse clinique
<i>Electronic medication monitors</i>	Precis; quantitatifs; permet de déterminer des patrons décrivant l'adhérence	Cher; Nécessite de charger le dispositif et un retour de celui ci
Dosage de biomarqueurs physiologiques (par exemple, fréquence cardiaque chez les patients prenant des bêta-bloquants)	Facile a réalisé	La mesure peut être biaisée par d'autres facteurs (par exemple, un métabolisme accru, une mauvaise absorption)
Auto-questionnaires	Une aide pour les patients	Facilement altéré par les patients
Lorsque le patient est un enfant, questionnaire par un soignant ou un enseignant	Simple; objectif	Sensible à certaines distorsions

Tableau 2 – Avantages et inconvénients des différentes méthodes de mesure de l'adhérence selon [Osterberg et Blaschke, 2005].

L'étude de la non-adhérence aux traitements en situation réelle et une fois que leur efficacité a été démontrée connaît un essor important depuis de nombreuses années. Elle concerne avant tout des traitements ambulatoires pour des pathologies chroniques pour lesquels l'investissement du patient est primordial à la réussite du traitement comme dans le cas du diabète ou de l'hypertension artérielle. Ces études ont conduit à profondément modifier la relation thérapeutique dans laquelle le patient est devenu un véritable acteur de sa prise en charge. Ainsi en parallèle des analyses descriptives, une discipline nouvelle au service du patient s'est développée, que nous appellerons, pour simplifier, l'éducation thérapeutique. En infectiologie, plusieurs pathologies phares dont le caractère chronique rendent la question de la non-adhérence déterminante ont pu être des terrains d'étude particulièrement féconds dans ce domaine, l'infection par le VIH, les virus des hépatites ou la tuberculose. Dans le cadre des infections virales en général, cette question est au premier plan en raison des caractéristiques génétiques et de réplication des virus qui leur permettent une très grande adaptabilité, ayant pour conséquence une émergence de résistance très rapide, en particulier dès lors que les concentrations sanguines des molécules actives ne sont plus suffisantes. En complément de son impact sur la réponse clinique individuelle, la non-adhérence pouvant favoriser l'émergence de résistance aux traitements transmissibles, elle revêt donc une dimension de santé publique.

Trois revues de la littérature récente [Vrijens et al., 2012; Blaschke et al., 2012; Osterberg et Blaschke, 2005] témoignent de l'intérêt scientifique de plus en plus marqué pour l'étude de la non-adhérence aux traitements, en particulier l'impact de celle-ci sur l'efficacité des traitements et la mise en place de mesures spécifiques pour accompagner les patients afin de leur permettre de suivre de façon plus rigoureuse les prescriptions qui leur ont été faites.

Mesure de la non-adhérence

L'étude de la non-adhérence repose sur un prérequis, avoir des données fiables sur les prises médicamenteuses. De nombreuses méthodes ont été proposées pour mesurer la prise de traitement. Le tableau 2 repris de [Osterberg et Blaschke, 2005] en fait une synthèse. Des biais de mesure sont liés à chacune d'elles et la juste évaluation de l'adhérence a donc longtemps été entachée d'une incertitude liée à la fiabilité de ces instruments de mesure. Les méthodes qui sont basées sur un recueil de données par les patients sont relativement

simples à mettre en place, mais elles ont tendance à beaucoup surestimer la prise des traitements. Le gold standard est le système de « directly observed treatment » (DOT) où le patient prend le traitement devant un professionnel de santé qui enregistre la prise, mais elle est bien sûr impossible à mettre en place dans la plupart des situations courantes. L'utilisation de piluliers électroniques ou *Medication Event Monitoring Systems* (MEMS) est aujourd'hui recommandée pour étudier l'adhérence en raison de leur simplicité et de leur fiabilité. En effet, ces systèmes permettent d'enregistrer de façon automatique l'ouverture et la fermeture des piluliers et donc d'automatiser la mesure de l'adhérence. Ils sont connus comme ayant tendance à surestimer un peu la prise médicamenteuse (tout traitement sorti du pilulier n'est pas systématiquement pris), mais ils apparaissent cependant plus fiables que les autres systèmes de mesure (ceci est en particulier documenté dans deux revues de la littérature [Garber et al., 2004; El Alili et al., 2016]). Des mesures indirectes ont également été proposées. Des dosages sanguins, par exemple, permettent de confronter les données déclaratives des patients avec des paramètres pharmacodynamiques. Cette confrontation peut donner lieu à des adaptations de posologies liées à l'expression de certaines caractéristiques des patients ayant un impact pharmacodynamique ou d'interactions médicamenteuses. On peut également mesurer l'adhérence sur l'efficacité du traitement, comme par exemple dans le suivi de l'infection par le VIH, où la mesure de la charge virale est un marqueur d'efficacité et donc de bonne adhérence. Mais ces procédures complémentaires offrent pour la plupart une mesure soit ponctuelle soit au contraire cumulée sur une période donnée et elles ne permettent pas de décrire précisément le type de non-adhérence et donc les principales difficultés auxquelles les patients sont susceptibles d'être confrontés. Le tableau 3 présente la synthèse des principales publications comparant la validité des différentes sources d'information utilisées pour mesurer l'adhérence et qui confirme l'intérêt majeur des MEMS.

Ref.	Pathology	Nb	MEMS	Pill count (PC)	Auto-questionnaires (AQ)	Comments
Hugen 2002	HIV	28	75%			Il existe une concordance entre MEMS / Dosage biologiques et AQ
Bell 2007	HIV	80	81%	98%		Surestimation par PC et AQ
Nakonezny 2010	Depr.	31	87%	90%	93%	
Smith 2009	IEC Diuretique	52	20%	79%	81%	
Daniels 2011	ATB neb.	78	36%	50/60%	80%	Les AQ ou les questionnaires médecins ne sont pas concordants avec MEMS
Fairley 2005	HIV	?		96%	98%	
Glintborg 2007	Tt chronic.	500		87%	93%	Ecarts entre information provenant des dossiers hospitaliers, des entrevues structurées et des dossiers de pharmacie était 87% à 93%
Farley 2008	HIV	151		52%		Adhérence évaluée par PC tait fortement associée à la charge virale, mais données manquantes pour de nombreux participants(26%)

Tableau 3 – Synthèse bibliographique des études comparant la performance de différentes méthodes de mesure de l'adhérence.

Antibiotiques	Nb	Adhérence	Définition
Francis 2012	2520		
Yamamoto 2012	855	74.7 % patients adhérents	100% du Tt pris
Llor 2012	251	55%, 71%, 65% en fonction du nombre de doses par jour	> 80% du Tt pris
Daniels 2011	78	80%, 36% en fonction de la source de données	% du Tt pris
Latchford 2009	38	50 %	
Oseltamivir prophylactique			
Lee 2010	1175	95-100%	100% du Tt pris
Strong 2010	455	14%, 20%	100% du Tt pris
Belmaker 2007	201	87%	100% du Tt pris
Vzn Velzen 2011	-	79%	-
Upjohn 2012	47	72%	100% du Tt pris

Tableau 4 – Synthèse bibliographique des études mesurant l'adhérence dans le cadre d'un traitement anti-infectieux aigu.

Définitions et taxonomie de la non-adhérence

Différentes définitions ont pu être utilisées pour mesurer la non-adhérence : certains auteurs ont étudié le pourcentage de traitement pris sur une certaine période dans l'objectif de donner une mesure synthétique, une définition binaire peut être utilisée (adhérent, non-adhérent). Le tableau 4 présente différentes définitions qui ont pu être utilisées dans le cadre des traitements anti-infectieux aigus.

Cependant, la non-adhérence est un phénomène dynamique complexe qu'il est difficile d'appréhender et de décrire dans son ensemble, ce qui rend ces définitions imparfaites. Récemment, un groupe de recherche européen sous l'égide de European Society for Patient Adherence, Compliance and Persistence (ESPACOMP) a proposé une taxonomie permettant de donner un cadre d'analyse ayant pour objectif la mise en œuvre d'études plus approfondies pour décrire la non-adhérence. Dans cette taxonomie, on reconnaît trois phases de traitement :

- L'initiation est le moment où le patient prend la première dose de traitement et reflète donc une acceptation à l'entrée dans le processus de soins;
- La « mise en œuvre » succède à l'initiation au cours de laquelle on suit la réalisation du schéma thérapeutique en mesurant la prise effective du traitement en comparaison des posologies prescrites;
- L'arrêt du traitement correspond à la dernière prise médicamenteuse.

La persistance est définie comme la période entre l'initiation et l'arrêt. Sur la base de ces différents temps, on décrit donc trois défauts d'adhérence : 1) la non initiation ou le retard à l'initiation; 2) l'arrêt précoce du traitement; 3) la mise en œuvre non optimale durant la phase de persistance. L'ESPACOMP, fort de cette taxonomie, propose une mesure multidimensionnelle qui repose sur une mesure quantitative de la durée de la persistance assortie d'une mesure de la qualité de l'exécution du traitement. L'étude de la persistance repose donc sur la description d'une variable dite de « survie », la durée de la période passée sous traitement. On utilise des courbes de Kaplan-Meier pour décrire son évolution et des modèles de Cox peuvent être utilisés pour décrire les facteurs associés au défaut de persistance.

La seconde dimension, la description de l'exécution, compare de façon précise les occasions de traitement prévues par la prescription et la réalisation concrète de cette prescription par le patient pour ceux qui n'ont pas (encore) arrêté le traitement. On peut

décrire des occasions de traitement non réalisées mais également des écarts à l'horaire prévu, qui peuvent avoir une importance dans certaines situations où l'espace entre deux prises conditionne le niveau de la concentration sanguine du principe actif. En effet certaines molécules peuvent rester actives malgré un écart entre les prises important alors que d'autres demandent une ponctualité des prises [Urquhart, 1992; Vrijens et Urquhart, 2005]. Parmi les occasions de traitement non réalisées, on décrit des arrêts ponctuels qui correspondent à une ou deux absences de prises, et des « vacances thérapeutiques » qui correspondent à un nombre plus élevé d'absence de prises. Enfin, à l'échelle d'un groupe d'individus, à chaque occasion de traitement on peut étudier le pourcentage d'occasions concrétisées qui donne une vision d'ensemble des défauts de prises. On pourra se rapporter à l'article de B.Vrijens sur l'étude de l'adhérence à un traitement antihypertenseur qui a servi de référence à notre travail [Vrijens et al., 2008].

Pour décrire précisément la non-adhérence dans cette taxonomie, on voit que des outils de mesure spécifiques sont nécessaires. Le recueil d'information par les patients eux-mêmes permet d'avoir ce niveau de détail mais comme nous l'avons dit les MEMS leur sont préférés aujourd'hui. Ces appareils ont un coût qui reste modeste surtout dans le cadre d'un essai clinique. On ne peut qu'anticiper une généralisation de leur utilisation en routine en parallèle au développement d'objets connectés. Ce sera probablement à l'avenir une source de données permettant d'aider les médecins à comprendre la réponse aux traitements en médecine ambulatoire et d'aider à la mise en place de mesures spécifiques visant à favoriser la prise des traitements.

Etude des déterminants de l'adhérence

L'étude des déterminants de l'adhérence permet de décrire les facteurs favorisant ou à l'inverse ceux qui peuvent être des obstacles à la réalisation d'un plan de traitement. On retrouve des facteurs liés aux pathologies traitées, des facteurs liés aux traitements eux-mêmes dont les effets secondaires et le nombre de prises par exemple, ainsi que des déterminants démographiques et psycho-sociaux liés aux patients eux-mêmes. Le tableau 5 fait une brève synthèse des études publiées sur les principaux déterminants de l'adhérence. Nous avons distingué les traitements chroniques des traitements aigus, les enjeux nous ayant semblé assez différents. Au final, l'ensemble de ces éléments permet de mettre en œuvre une stratégie visant à favoriser l'adhérence, une discipline à part entière dans

laquelle de nombreux professionnels de santé en particulier dans le domaine des maladies infectieuses ont engagé une formation.

Caractéristiques des patients	Aigu	Chronique
Age	Latchford 2009, Strong 2010	Spire 2002, Carrieri 2006, Protopoescu 2009, Wasti 2012
Facteurs psycho-sociaux (ex depression, revenus,...)		Spire 2002, Carrieri 2006, Protopoescu 2009, Wasti 2012
Origine		Spire 2002, Carrieri 2006, Protopoescu 2009, Wasti 2012
Pathologie		
Perception de la gravité		Spire 2002, Wasti 2012
Durée des symptômes avant traitement	Francis 2012	
Caractéristique des traitements		
Fréquence	Yamamoto 2012, Llor 2008, Fayrley 2005	Spire 2002, Carrieri 2006, Protopoescu 2009, Wasti 2012
Durée	Francis 2012, Yamamoto 2012	
Information sur le traitement	Yamamoto 2012	
Effets secondaires	Strong 2010	Spire 2002, Carrieri 2006, Protopoescu 2009, Wasti 2012
Système de santé		
Système de santé	Francis 2012	

Tableau 5 : Les principaux déterminants de l'adhérence cités dans la littérature scientifique.

Cas particulier de la grippe

En ce qui concerne les résultats publiés sur les traitements anti-infectieux, comme nous l'avons dit, de nombreuses études ont décrit l'adhérence aux traitements chroniques en raison des enjeux pour la réussite du traitement au niveau individuel et collectif. Les études sur les traitements anti-infectieux dans un contexte aigu sont beaucoup plus rares. On pourra se référer une nouvelle fois au tableau 4 qui reprend ces principaux résultats. Les résultats sur l'adhérence aux traitements antibiotiques aigus, en particuliers inhalés dans le cadre de la mucoviscidose, sont très hétérogènes. Une de ces études met en avant le très fort impact de l'outil de recueil puisqu'ils retrouvent une différence de mesure de l'adhérence d'une antibiothérapie inhalée allant de 80% de patients adhérents à 36% selon la source de données : patient, clinicien ou MEMS. L'adhérence aux inhibiteurs de neuramidase pour le traitement d'un épisode de grippe aigu, qu'il soit pandémique ou saisonnier n'a, à notre connaissance, jamais été décrite, et ce malgré le fait que de nombreux défauts d'adhérence soient documentés dans les essais thérapeutiques. Dans ce domaine en particulier, la généralisation de l'utilisation de MEMS au cours des essais cliniques pourrait apporter une aide pour la description de la prise du traitement. Des éléments de réponse existent en ce qui concerne les traitements préventifs, essentiellement prescrits aujourd'hui dans le cadre des épisodes pandémiques. L'épisode A(H1N1)pdm09 a été l'occasion de mettre en place un certain nombre d'études observationnelles permettant d'évaluer l'adhérence aux inhibiteurs de neuraminidase dans ce cadre. Les résultats (tableau 4) montrent un niveau d'adhérence relativement élevé allant de 72 à 100%. Il est intéressant de noter que ces différences s'expriment dans des contextes très variés : par exemple, l'étude de Lee et al. [Lee et al., 2010] décrit une mesure de l'adhérence chez des militaires à Singapour et n'a retrouvé aucun effet secondaire avec un niveau d'adhérence élevé. A l'opposé, auprès d'enfants en Angleterre [Strong et al., 2010], Strong et al. ont décrit un nombre d'effets secondaires bénins élevé et une adhérence médiocre en raison d'arrêts précoces principalement liés à ces effets secondaires. Enfin, auprès de personnels de santé en Thaïlande, Anekthananon et al. [Anekthananon et al., 2013] ont retrouvé des effets secondaires bénins qui n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement.

2.1.2 Défaut d'adhérence et essais cliniques randomisés (ECR)

Principe des ECR

L'essai clinique randomisé, étape obligatoire avant la commercialisation d'un traitement, est la méthode de référence pour la mesure de l'efficacité des traitements ou interventions dans le domaine médical. L'essai vise à répondre à une question identifiée (le traitement A est-il plus actif que le traitement B?). Un recueil de données (par exemple la mesure quotidienne d'un score de symptômes de la grippe) est mis en place afin de mesurer un critère de jugement dont l'analyse permettra de répondre à la question formulée dans l'objectif principal. Des objectifs secondaires peuvent également être définis visant à compléter l'objectif principal (le traitement A a-t-il moins fréquemment d'effets secondaires que le traitement B?). Afin de répondre le plus justement possible à ces questions, un schéma expérimental précis est recommandé. Il repose sur une comparaison de groupes de patients ayant reçu des traitements différents et dont la répartition est effectuée au hasard. La randomisation permet de répartir de façon équilibrée et aléatoire les patients, quelles que soient leurs caractéristiques cliniques, qu'elles soient mesurables ou non. Elle garantit que la seule différence entre les groupes comparés est l'attribution du traitement et non les caractéristiques des patients eux-mêmes. Des recommandations spécifiques sont proposées pour leur conduite, telles que celles de l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use Good Clinical Practice (ICH GCP) qui publie les E9 guidelines dans l'objectif de standardiser la prise en compte des biais liés à la conduite des ECR.

Non-adhérence dans les ECR

Le défaut d'adhérence a une place à part, car il se rencontre de façon quasi-systématique dans les essais visant à mesurer l'efficacité d'un traitement ambulatoire. En effet, une fois le patient inclus et randomisé dans un bras de traitement, plusieurs situations peuvent conduire à une sortie précoce de l'essai ou à un défaut d'adhérence au cours de la phase de persistance. La non-adhérence peut biaiser la mesure de l'action du traitement étudié car elle peut conduire à des biais de sélection importants. Elle est donc l'un des déterminants qu'il convient de suivre et de prendre en charge au cours de la réalisation de l'essai. Le déroulement pratique de l'ECR propose souvent un suivi rapproché des patients avec

la possibilité d'un dépistage des difficultés d'adhérence et la mise en place d'actions spécifiques visant à favoriser l'adhésion des patients au plan de traitement proposé dans le cadre de l'essai.

B. Vrijens et J. Urquhart [Vrijens et Urquhart, 2014] ont fait une synthèse des questions que la non-adhérence pouvait soulever au cours d'un ECR. Si l'on reprend la taxonomie de l'adhérence proposée précédemment, on distingue donc :

- l'initiation, qui est la phase d'adhésion au protocole : dans le cadre des ECR, elle correspond à la signature d'un consentement et souvent à la prise du premier traitement;
- la mise en œuvre, dont la durée est définie par le protocole;
- l'arrêt, qui marque soit la fin de l'essai soit une sortie prématurée de l'essai.

La non-adhérence concerne donc soit une mise en œuvre non optimale soit un arrêt prématuré du traitement. Ces ruptures de traitement peuvent être dues à différents déterminants, notamment la survenue d'effets secondaires, l'aggravation de la pathologie par manque d'efficacité du traitement ou une décision du patient. Il en résulte que pour certains patients le critère de jugement selon le plan de traitement issu de la randomisation ne sera pas disponible à la fin de la période de suivi. La question de la prise en compte ou non des données de ces patients se pose et si oui quelle valeur utiliser pour le critère de jugement.

Non-adhérence et analyse en intention de traiter

Afin de respecter la répartition issue de la randomisation, on recommande de réaliser les analyses sur l'ensemble des patients inclus, analyses dite en « intention de traiter » (ITT). Le postulat de cette méthode est donc que tout patient inclus doit être analysé, qu'il soit possible ou non de mesurer son statut à la fin de l'étude et quelle que soit son adhérence au traitement. Par principe, dans le cadre de l'ITT, on recommande de tout mettre en œuvre pour suivre les patients durant toute la durée du protocole de façon à pouvoir mesurer le critère de jugement, quelle que soit la réalisation ou non du plan de traitement protocolaire. Ceci conduira à ce que l'ensemble des patients n'ayant pas pris le traitement expérimental soit inclus dans l'analyse, masquant ainsi un effet de ce traitement dans ce bras (le critère de jugement sera mesuré alors que le traitement n'a pas été pris). Ainsi l'ITT *in fine* peut être défavorable au traitement expérimental en

sous-estimant son effet. Cependant, l'ITT permet de garantir que les analyses ne sont pas biaisées sous l'hypothèse nulle (le traitement n'a pas d'effet): si le traitement n'est pas efficace, une mauvaise répartition du nombre d'arrêts précoces entre les bras ne conduira pas à un résultat biaisé. De plus, l'ITT sous-estime l'importance des effets secondaires dans la mesure où la non-adhérence a tendance à induire un nombre moins important d'effets secondaires puisque ces effets secondaires dépendent de la prise de traitement.

L'ITT permet de prévenir de nombreux biais et ce cadre théorique garantit la validité de la mesure de l'efficacité des traitements et ce, en s'extrayant entre autres de la notion d'adhérence. Cette méthode s'approche d'une mesure « dans la vraie vie » de l'efficacité du traitement tenant compte du fait que certains patients auront également un défaut d'adhérence dans le cadre d'un traitement prescrit après l'évaluation et l'obtention d'une AMM.

Dans de nombreux essais d'ailleurs, il n'existe pas de vraie mesure de l'adhérence et dans les méta-analyses réalisées sur ces essais, la notion de non-adhérence n'est quasiment jamais abordée. Dans le cadre de la grippe par exemple, les méta-analyses que nous avons citées n'en font pas mention. Néanmoins, comme nous l'avons dit dans le cadre d'analyses en ITT, la non-adhérence peut avoir un impact important sur la mesure de l'efficacité du traitement et on s'intéresse de plus en plus à cet impact.

Prise en compte de la non-adhérence dans l'analyse de l'effet traitement

Pour bien comprendre l'impact d'un défaut d'adhérence sur les conclusions d'un essai, on pourra se rapporter aux articles de Hernan [Hernán et Hernández-Díaz, 2012] et Shrier [Shrier et al., 2014] qui ont présenté une description didactique des biais attachés à ce phénomène. D'autres résultats ont illustré ce propos comme par exemple une méta-analyse américaine qui a comparé l'efficacité mesurée d'un traitement prophylactique contre l'infection par le VIH dans trois études différentes au cours desquelles l'adhérence n'était pas équivalente. Les résultats sur la relation adhérence/efficacité de ce traitement prophylactique illustrés sur la figure 3 empruntée à B.Vrijens et J.Urquhart [Vrijens et Urquhart, 2014] sont particulièrement éloquentes. Ces analyses soulignent une notion simple qui est que l'efficacité d'un traitement dépend de l'adhérence. Cependant, le lien entre adhérence et efficacité reste complexe et il dépend des caractéristiques de la maladie et du traitement. Une revue de la littérature a tenté de dresser un état des lieux des différents types

d'effets que la non-adhérence peut avoir sur l'efficacité des traitements dans différents contextes en particulier en infectiologie [Vrijens et Urquhart, 2005].

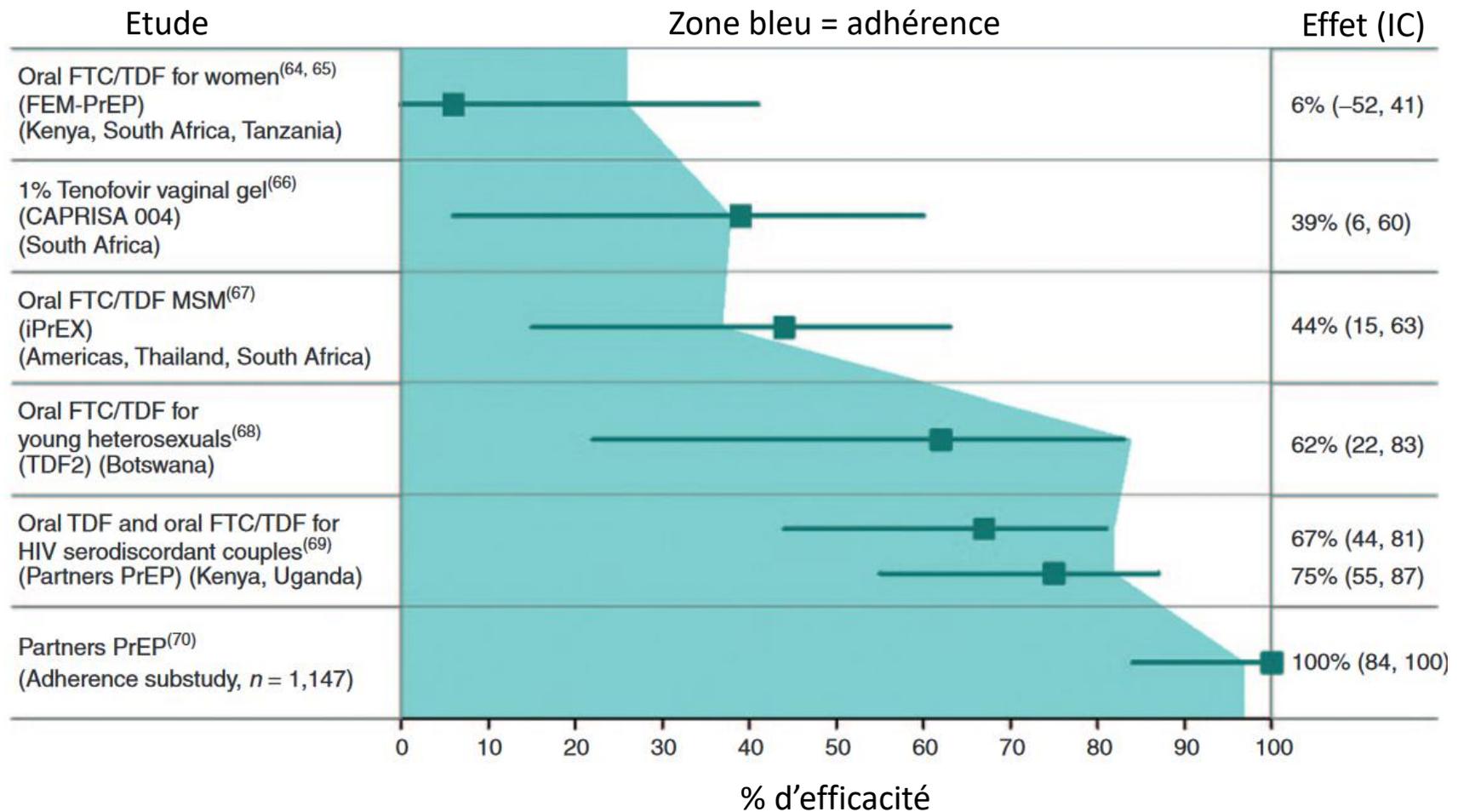


Figure 3 - Exemple de relation entre l'adhérence et l'efficacité des traitements : étude de plusieurs essais randomisés évaluant l'efficacité d'un traitement préventif de l'infection par le VIH. Les symboles et les barres d'erreur représentent l'effet et son intervalle de confiance; La zone bleue marque le pourcentage de patients qui ont adhéré au traitement prescrit. Tiré de [Vrijens et Urquhart,2014].

Dès lors que l'on remet en question l'ITT pour estimer l'efficacité d'un traitement dans le cadre d'un ECR, la question qui se pose est celle d'une mesure plus spécifique permettant de s'extraire des biais induits par la non-adhérence.

Malgré le fait reconnu que la non-adhérence a un impact sur la mesure de l'efficacité, il n'existe pas aujourd'hui de consensus sur le choix d'une méthode de référence qui permettrait de compléter de façon systématique l'ITT.

Différentes méthodes peuvent être utilisées pour prendre en compte la non-adhérence dans la mesure de l'efficacité des traitements dans le cadre des ECR. Il existe d'une part des méthodes basées sur la comparaison de groupes de patients autres que ceux issus de la randomisation :

- l'analyse « *per protocol* » qui propose de n'inclure dans l'analyse que les patients ayant effectivement reçu le traitement complet proposé à l'issue de la randomisation,
- l'analyse « *as treated* » pour laquelle on procèdera à une réassignation a posteriori des patients selon leur adhérence mesurée (par exemple des patients non-adhérents pourraient être analysés avec le groupe placebo).

Ces deux méthodes ont cependant le défaut d'induire des biais de sélection. A titre d'exemple si le critère de jugement est la cause du changement de statut (adhérent *vs.* non-adhérent), en cas d'échec du traitement, notamment parmi les patients non-adhérents on trouvera un sous groupe particulier pour lequel le traitement est inefficace. Si on exclut ces patients de l'analyse comme le propose l'analyse « *per protocol* », on aura tendance à surévaluer l'effet du traitement. D'autres biais de sélection peuvent exister dans le cas d'un essai à deux bras, traitement contre placebo, si les patients non-adhérents sont analysés dans le groupe placebo quelle que soit l'attribution d'un bras de traitement par la randomisation. En effet, il est probable que la mesure d'adhérence conduise à distinguer des patients aux caractéristiques différentes. Par exemple, certaines études ont pu montrer que les patients qui avaient une meilleure adhérence dans le groupe placebo avaient également une issue plus favorable que les patients non-adhérents dans ce même groupe. Les déterminants précis de ce mécanisme ne sont pas connus en détail, ils sont probablement liés à des mécanismes psycho-sociaux et de comportements susceptibles d'influer sur la mesure du critère de jugement (par exemple l'hygiène de vie dans une étude portant sur un traitement antihypertenseur). Toujours est-il que dans une étude randomisée contre placebo, la non-adhérence aura des conséquences différentes dans les

groupes traitement et contrôle. En effet, dans le groupe placebo une différence entre les patients adhérents et non-adhérents se manifestera par l'action des mécanismes décrits ci-dessus sur le critère de jugement. A l'inverse dans le groupe traitement, la différence entre les patients adhérents et non-adhérents sera la conjonction de deux effets, celui lié à l'effet des facteurs psycho-sociaux et celui lié à la non-exposition au traitement chez les patients non-adhérents. C'est donc une raison supplémentaire en pratique de ne pas recréer des groupes a posteriori selon l'adhérence.

On remarquera que pour ces définitions l'adhérence est exprimée à travers une variable binaire. Dans le cas où le critère de jugement s'exprime par une variable binaire, des modèles ont été développés, ayant pour objectif de corriger le biais de sélection lié au ré-échantillonnage post-randomisation. Différentes méthodes sont proposées dans ce cadre comme par exemple le « *Complier Average Causal Effect* » détaillé dans la revue de Shier et al. [Shrier et al., 2014] et pour laquelle il existe de nombreuses références bibliographiques. Ces méthodes sont utilisées dans certaines études mesurant l'effet d'interventions comportementales (par exemple l'arrêt du tabac) en raison des nombreuses difficultés au respect de la randomisation dans ce cadre [Egleston et al., 2010].

Cependant, dans le cas général, on souhaiterait pouvoir étudier en détail l'impact d'une variable adhérence plus complexe, par exemple l'impact de la durée de la persistance sous traitement sur l'efficacité. Des auteurs ont dans ce cas proposé d'entrer la variable adhérence dans un modèle de régression permettant de calculer un effet dose-réponse et d'exprimer l'efficacité conditionnellement à la quantité de traitement effectivement administré [Efron et Feldman, 1991]. On remarque que dans ce cas, un effet placebo-réponse existe également et donc l'évaluation de la part liée au traitement dans l'effet mesuré est la différence entre l'effet placebo-réponse et l'effet dose-réponse. Différentes mesures dose-réponse ont pu être proposées en particulier au cours d'études spécifiques visant à explorer certains échecs de traitement [Burnier et al., 2001]. Comme le souligne B. Vrijens et J. Urquhal, ces mesures permettent de réaliser des sous-essais à part entière visant à explorer le lien de causalité entre exposition au traitement et efficacité.

Malgré la mise en évidence de l'impact fort de l'adhérence sur l'efficacité, ces méthodes sont cependant rarement réalisées lors des analyses princeps des essais cliniques. De plus, il est nécessaire pour conduire ces analyses que les patients soient suivis jusqu'à la fin de la durée de l'essai, et ce, qu'ils aient ou non pris leur traitement, afin de disposer des données

sur l'évolution de la maladie en l'absence de traitement. Dans le cadre d'un traitement ambulatoire, il arrive fréquemment qu'un arrêt des traitements soit synonyme d'arrêt du suivi. Par exemple, dans leur dernière méta-analyse sur l'efficacité de l'Oseltamivir conduite par le NHS, Heneghan et al. [Heneghan et al., 2016] ont noté qu'aucune des études de la méta-analyse n'était capable de fournir le critère de jugement principal pour l'ensemble des patients inclus. On observe donc une non-adhérence à l'essai lui-même pouvant être combinée à la non-adhérence au traitement. On se trouve dans une situation de données manquantes : pour ces patients le critère de jugement non mesuré est dit manquant. Il n'est donc plus possible de modéliser simplement l'effet de la non-adhérence sur l'efficacité. Or, les situations où la question de l'adhérence est la plus déterminante sont également celles où le risque d'avoir des données manquantes sur le critère de jugement principal est le plus grand : les traitements ambulatoires et ce d'autant plus que la durée du suivi est longue comme dans le cadre des pathologies chroniques. Dans certaines disciplines comme la psychiatrie, ce problème est majeur et la non-adhérence au traitement et au protocole ont pu être décrits par certains comme un véritable fléau rendant la conduite de certains essais particulièrement complexe [Servick, 2014]. Cette question se rencontre au cours de nombreux essais dans des disciplines variées.

2.1.3 Non-adhérence, données manquantes et ECR

Définitions données manquantes

Dès lors que l'on est face à des données manquantes, l'ITT reste théoriquement la méthode de référence et tous les patients doivent être inclus dans l'analyse, y compris ceux qui ont des données manquantes, ce qui sous-entend la mise en œuvre d'un traitement statistique spécifique. Ce n'est cependant pas toujours le cas et fréquemment les analyses sont réalisées sur les seuls cas complets (complete case analysis). Dès lors, la modélisation statistique permettant de donner une mesure non biaisée de l'efficacité du traitement à travers la randomisation est remise en question car l'exclusion de certains patients expose à des biais de sélection.

Etant donné cet impact et la fréquence des données manquantes dans les essais, en 2003 le *National Research Council* (NRC) a créé et animé un réseau de professionnels (*Panel on the Handling of Missing Data in Clinical Trials*) dont l'objectif était d'aider à mieux appréhender cette question et en particulier faire des recommandations tant sur

les méthodes permettant d'en limiter le nombre que sur les méthodes d'analyse adéquates dans de telles situations. Ces travaux ont donné lieu à une première publication en 2010 [Council, 2010].

Pour l'étude de l'adhérence, la question des données manquantes est fréquente puisque la variable de résultats qui est une mesure de la prise du traitement est une mesure répétée à « haute fréquence » à travers un dispositif de recueil spécifique confié au patient lui-même en ambulatoire (formulaire papier, MEMMS...).

Indépendamment des ECR, la question des données manquantes se pose fréquemment dans le domaine de l'analyse de données et une abondante littérature est disponible sur le sujet. D. Rubin et J.A. Little ont été les chercheurs qui ont développé la théorie sur le traitement des données manquantes et leur travaux ont profondément modifié les perspectives d'analyse de jeux de données comportant des données manquantes. On pourra se rapporter en particulier à leur ouvrage de référence [Little et Rubin, 2002]. Nous rapportons ici quelques grandes lignes directrices permettant de replacer notre travail sur l'adhérence dans ce cadre d'analyse plus large.

Les méthodes de traitement des données manquantes se placent dans un cadre théorique qui distingue trois dimensions : la quantité de données manquantes, leur répartition et leur mécanisme. Bien sûr la proportion de données manquantes joue un rôle central dans les décisions qui seront prises quant aux traitements à réaliser. Lorsqu'elle est trop importante, les analyses peuvent être quasiment impossibles à réaliser, à l'inverse lorsqu'elle est très faible, le risque de biais est minime et l'analyse des cas complets pourra être considérée comme non biaisée. On distingue spécialement dans les études longitudinales le nombre d'observations manquantes et le nombre d'individus ayant des données manquantes.

La répartition des données manquantes peut être étudiée sur une matrice individus \times variables ; cette matrice est appelée le patron (*pattern*) des données manquantes. Trois types de patrons sont couramment distingués : 1) un schéma univarié correspond au cas où une seule variable est manquante, on y associe un modèle proche où plusieurs variables peuvent être manquantes pour un même ensemble d'individus ; 2) un schéma dit monotone correspond classiquement à l'attrition des études longitudinales où, à partir du moment où une mesure longitudinale est manquante à un temps donné, l'ensemble des données postérieures seront manquantes ; 3) le modèle dit général est celui d'un schéma où

les données sont manquantes au hasard dans le temps et parmi l'ensemble des variables. L'association de plusieurs schémas au sein d'une même étude est classique. En particulier sur la matrice de répartition des données de l'essai BIVIR (article 3 figure 1), on peut reconnaître qu'une partie des observations manquantes répond à un schéma monotone classique des études longitudinales où, pour un patient ayant arrêté son suivi à un temps t l'ensemble des observations aux temps suivants sont manquantes. On remarque également, dans une moindre mesure des observations qui semblent manquer de façon ponctuelle correspondant au schéma dit général.

En complément du nombre et de la représentation, il est important de considérer le mécanisme causal au manquement. Sachant ce mécanisme, différentes hypothèses pourront être formulées sur le lien statistique entre le mécanisme et les données, quelles soient ou non observées. Ces hypothèses permettront également de modéliser le lien entre les observations disponibles et les données manquantes, aidant à choisir les modèles mathématiques qui pourront être appliqués pour une évaluation non biaisée. Initialement proposé par Rubin [Rubin, 1976] puis Little et Rubin [Little et Rubin, 2002] cette taxonomie distingue trois situations: 1) les données sont manquantes au hasard, situation assez rare dans le cadre des ECR lorsque par exemple des dossiers papier ont pu être perdus; 2) une modélisation de la variable contenant des données manquantes à partir de données connues (d'autres variables) est possible indépendamment du mécanisme de manquement, ceci est possible si les données observées sont indépendantes des données manquantes conditionnellement au mécanisme de manquement; 3) la variable est sous la dépendance de paramètres non mesurables qui impactent la valeur des données manquantes indépendamment des données observées, et dans ce dernier cas une modélisation à partir des données connues sera incomplète, il faudra donc faire des hypothèses sur la distribution des données manquantes si l'on veut trouver un modèle qui permette de prendre en compte tous les individus. Ces trois catégories ont été dénommées par Rubin :

- Missing Completely At Random (MCAR)
- Missing At Random (MAR)
- Missing Not At Random (MNAR)

Ces trois situations se distinguent donc par les hypothèses qui unissent le mécanisme de manquement et les données, ces hypothèses étant de moins en forte et le cas MNAR étant le plus général (mais également très difficile à modéliser concrètement).

Le fait qu'il faille faire un classement sur le mécanisme de manquement suppose que l'on connaisse ce mécanisme ou que l'on soit capable de faire des hypothèses sur ce mécanisme qui puisse justifier le classement. Il existe des tests à partir des données qui permettent de choisir l'hypothèse MCAR *vs.* MAR, par contre il n'existe pas de test pour différencier les situations MAR et MNAR. Si le cas MCAR est exclu, le choix du mécanisme repose obligatoirement sur des hypothèses qu'il ne sera pas possible de tester à partir des données, une partie n'étant pas disponible.

Méthodes d'analyses prenant en compte les données manquantes

Dans le cas où le mécanisme de manquement est connu et compatible avec un mécanisme MCAR, l'analyse des cas complets n'est pas biaisée cependant les variances seront surestimées puisque le nombre d'individus analysé est plus petit. Les statisticiens choisissent donc parfois de mettre en oeuvre des méthodes d'imputation dans ce cas pour conduire des analyses sur l'ensemble des données (par convention appelées *full data*). Dans le cas où on peut faire des hypothèses raisonnables sur le mécanisme de manquement qui permette justifier un mécanisme MAR, alors la variable, par exemple le critère de jugement, pour laquelle les données sont manquantes peut être modélisée à partir des données disponibles. Dans ce cas on peut raisonnablement penser qu'une modélisation mathématique à partir des données observées permettra d'aider à maîtriser le biais induit par l'absence d'une partie des données. A l'inverse si on ne peut pas faire d'hypothèses raisonnables sur le mécanisme de manquement permettant de penser que le mécanisme est MAR, on acceptera que le mécanisme des données manquantes soit MNAR. Il ne sera alors pas possible de modéliser complètement la variable contenant des données manquantes à partir des données observées. Les données manquantes et non manquantes ont dans ce cas des paramètres de distribution différents dont l'un n'est pas connu. Il sera possible de proposer des modèles permettant d'évaluer les paramètres de la distribution des données manquantes mais ces modèles reposeront sur des hypothèses qui en pratique seront invérifiables et porteront donc préjudice à la fiabilité des résultats obtenus. La distinction entre les deux situations MAR *vs.* MNAR, si elle s'énonce clairement est difficile à trancher, et les analystes n'auront pas de moyen mathématique pour tester la validité du choix réalisé (possible uniquement sur les *full data*).

En pratique on peut raisonner sur les conséquences du mécanisme de manquement,

et si le lien entre la valeur de la donnée manquante et le fait d'être manquant est modélisable par des covariables, on pourra accepter une situation MAR. Un des moyens de passer d'un mécanisme MNAR à MAR serait donc, par exemple, d'ajouter des covariables elles-mêmes liées à la variable non mesurée, ou au fait d'être manquant et qui permette d'aider à la modélisation des données manquantes. A l'inverse, l'absence de covariables mesurables permettant de décrire les données manquantes conduira à préférer la situation la plus générale et conduira à classer les données manquantes comme MNAR. L'étude de l'adhérence peut apporter une illustration de ce qui sépare les données MAR des données MNAR. Par exemple, dans une étude où l'on dispose de données sur les patients qui ont arrêté leur traitement mais qui ont continué leur suivi, il est possible de modéliser l'impact de l'arrêt du traitement sur le critère de jugement et il sera possible grâce à cette modélisation de prendre en compte des patients qui auraient arrêté à la fois le traitement et le suivi, et pour lesquels la mesure du critère de jugement serait non disponible. Le fait d'avoir une mesure de l'adhérence (covariable) et du critère de jugement parmi les patients non manquants et non-adhérents conduit à diagnostiquer le phénomène de données manquantes comme étant MAR plutôt que MNAR. Dans ce cas, il existe bien sûr un lien fort entre le fait d'être manquant et le critère de jugement.

Ces taxonomies permettent donc de choisir une méthode de traitement statistique adaptée pour limiter les biais liés à la présence de données manquantes. Nous nous contentons ici de donner quelques détails sur ces méthodes en général et décrivons de façon plus spécifique celle que nous avons utilisée pour traiter cette question du cadre de notre étude de l'adhérence au cours de l'essai BIVIR.

Dans les cas MCAR et MAR, les méthodes statistiques visant à prendre compte les données manquantes reposent sur deux grands principes :

1. N'utiliser que les données disponibles

- soit dans le cadre d'une analyse des cas complets;
- soit à travers une modélisation qui permette de redresser les estimations faites à partir des données disponibles par exemple :
 - à travers des méthodes fréquentistes, en ajoutant des facteurs de pondération calculés selon une méthode de probabilité inverse dont il existe de nombreuses variantes dans ce cadre;
 - à travers des méthodes bayésiennes basées sur un maximum de vraisem-

blance qui sous-entendent l'existence d'un modèle paramétrique pour la distribution des *full data* de la variable étudiée dont les paramètres sont estimés à l'aide des méthodes d'inférence a posteriori.

2. Faire une estimation pour les données manquantes *ie* proposer une valeur plausible pour remplacer les données manquantes. On distingue principalement :
 - des méthodes d'imputation simple : moyenne, médiane, dernière observation disponible pour les études longitudinales, *last observation carried forward* (LOCF), modélisation uni ou multivariée à partir des données disponibles;
 - des méthodes dites « cold neck » utilisées en particulier dans le cadre du suivi de cohortes qui proposent de remplacer la valeur manquante par une constante provenant d'une source extérieure (une autre étude par exemple);
 - les méthodes d'imputation multiple, que nous décrirons dans le paragraphe suivant car nous les avons utilisées dans notre étude de l'adhérence.

Dans le cas où les données sont MNAR, on peut proposer une modélisation qui tienne compte du fait que les distributions des données manquantes et non manquantes sont distinctes. Une autre façon de présenter ce problème est de dire que le mécanisme de manquement conduit à la sélection d'une sous-population aux propriétés particulières. Les méthodes basées sur des modèles de sélection proposées par J.Heckman en 1979 [Heckman, 1979] reposent sur l'idée que les coefficients des modèles visant à mesurer des associations entre co-variables lorsqu'ils sont réalisés avec les données complètes sont biaisés par l'action d'une variable dite latente car non mesurée, qui interagit avec la valeur des coefficients calculés. L'absence de cette variable dans la modélisation induit un biais dans l'évaluation des coefficients. La méthode d'Heckman propose une estimation de ce paramètre non mesuré à travers des méthodes régression simples à partir des données disponibles. Cet estimateur est ensuite introduit dans les modèles visant à décrire les associations entre variables avec pour objectif de diminuer le biais de sélection. Cet estimateur appelé *Inverse Mills Ratio* (IMR) est calculé grâce à une modélisation paramétrique du biais de sélection utilisé en économétrie. Très intuitivement, il représente donc la probabilité d'être sélectionné dans l'échantillon des données disponibles.

L'analyse des données manquantes dans le cadre d'un ECR

Comme nous l'avons dit, l'analyse des cas complets, est quasiment systématiquement biaisée dans l'évaluation de l'efficacité d'un traitement dans le cadre d'un ECR. De nombreuses études de simulation, où les mécanismes et la proportion de données manquantes peuvent être contrôlés montrent que dans la majorité des cas l'analyse des cas complets entraîne une estimation biaisée de la valeur des paramètres [Enders et Bandalos, 2001; Schafer et Graham, 2002]. Les rares cas où les analyses des cas complets ne sera pas biaisée, sont ceux où les données manquantes sont réparties complètement au hasard, et donc de façon équilibrée dans l'ensemble des bras de l'essai (qui correspond à certaines situations MCAR), ou bien le cas où le nombre de données manquantes reste marginal et peut donc être considéré comme négligeable. Dans les autres cas, théoriquement, une stratégie d'analyse spécifique doit être mise en place. En pratique cependant, de telles stratégies ne sont que rarement utilisées pour le traitement des données des ECR. En 2007, dans une revue de statistique, Gravel et al. [Gravel et al., 2007], sur la base d'une analyse de 403 articles rapportant les résultats d'ECR en ITT, ont retrouvé qu'en pratique 60% de ces essais avaient des données manquantes exclues de l'analyse en ITT. Selon Little et Rubin [Little et Rubin, 2002] : « Lorsque les données ne sont pas MCAR, le biais de l'analyse des cas complets dépend du degré d'écart par rapport à l'hypothèse MCAR, de la quantité de données manquantes et des spécificités de l'analyse. En particulier, le biais dans l'estimation de la moyenne d'une variable dans le cas où une partie des données est manquante est la différence entre la moyenne calculée sur les cas complets et la moyenne calculée sur les cas incomplets, multiplié par la fraction des cas incomplets. Ainsi, le biais potentiel augmente avec la fraction des données manquantes ». Etant donné que la « distance au mécanisme MCAR » est difficile à apprécier, on peut donc supposer que les auteurs qui réalisent des analyses sur les cas complets font le pari que le faible nombre de données manquantes n'aura qu'un faible impact sur la mesure de l'efficacité. Il n'existe cependant aucune valeur seuil d'un pourcentage de données manquantes tolérable pour justifier la réalisation d'une analyse des cas complets. De façon plus précise, certains auteurs utilisent le terme d'ITT modifiée, ce qui traduit dans la plupart des cas qu'effectivement des observations ont été exclues de l'étude.

Le cas des données MCAR est simple sur le plan méthodologique. Outre l'analyse des cas complets, on peut trouver de nombreuses méthodes d'imputation qui permettent de

remplacer les valeurs manquantes sans biaiser la mesure de l'efficacité. On pourra par exemple utiliser dans ce cas la moyenne de la variable (observée), un tirage au sort parmi les valeurs disponibles possibles.

En pratique, dans le cadre d'un ECR, leur schéma est plutôt monotone et correspond à un phénomène d'attrition classique. Le mécanisme MCAR ne peut être retenu et les données manquantes sont donc soit MAR soit MNAR. Malgré ce diagnostic des méthodes simples ont pu être proposées afin de permettre de s'assurer que les analyses ne seront pas biaisées sous l'hypothèse nulle comme pour l'ITT. Dans les essais randomisés contre placebo, l'hypothèse du biais maximum propose d'imputer comme un échec de traitement les patients inclus dans le bras traitement expérimental et comme un succès les patients inclus dans le bras placebo. Cette imputation au pire des cas sera préjudiciable au traitement expérimental et les résultats de ces analyses conduiront donc à sous-estimer l'efficacité du traitement. Dans un ECR reposant sur un suivi longitudinal, on peut proposer de retenir la dernière mesure effectuée, LOFC comme imputation de l'ensemble des données qui manquent au suivi après la dernière observation disponible. Ces méthodes, très utilisées en raison de leur simplicité de mise en œuvre, conduisent cependant à une mesure biaisée. Ce type d'analyse bien que recommandé par de nombreux organismes officiels ont de nombreux détracteurs [Streiner, 2008; Moher et al., 2010].

Si le diagnostic choisi est finalement MAR, il n'est pas non plus conseillé d'utiliser des méthodes d'imputation simple comme l'estimation par la moyenne ou via un modèle uni ou multivarié. Un reproche à ces méthodes est que les analyses effectuées à partir de ces valeurs imputées ne permettent pas de tenir compte de l'incertitude liée au mécanisme d'imputation et les variances sont donc sous-estimées. Afin de pouvoir améliorer l'estimation de la variance, il est nécessaire d'ajouter de l'incertitude au processus d'imputation. Les méthodes d'imputation multiple permettent d'obtenir des estimations non biaisées mais également d'améliorer les estimations de la variance, entre autres en tenant compte de l'incertitude sur la valeur à imputer. L'imputation multiple est reconnue comme une des méthodes de référence pour l'évaluation des paramètres des variables manquantes et l'étude des relations entre le critère de jugement et les co-variables à travers différentes modélisations linéaires ou non linéaires. Son principe repose sur un paradigme bayésien où il est possible de spécifier un modèle paramétrique de la distribution des données (*full-data*). S'il existe, ce modèle peut être utilisé pour simuler de nouvelles valeurs pour les

données manquantes conditionnellement à leur distribution. Les paramètres de ces distributions paramétriques peuvent être estimés à partir des données disponibles. Différents modèles peuvent être combinés afin de pouvoir estimer et simuler des distributions continues, discrètes ou binomiales. Les modèles utilisés sont multivariés pour tenir compte de l'ensemble de l'information disponible. Par ailleurs, les données étant générées de façon séquentielle cette méthode permet de prendre en compte, lorsque c'est nécessaire, le caractère longitudinal de certains jeux de données. Le principe de l'estimation des paramètres non biaisés dans le cadre de ces hypothèses repose sur la génération de plusieurs jeux de données complets. Chaque jeu de données permet l'estimation de ses propres paramètres qui sont ensuite agrégés (par exemple, par la moyenne) pour pouvoir fournir une estimation finale. Le principe reste le même pour l'étude des relations entre les variables et il est possible d'estimer les paramètres d'un modèle, par exemple logistique, sur chacun des jeux de données complets imputés et d'en faire une synthèse pour l'estimation des paramètres finaux. Little et Rubin ont montré qu'en ajoutant un facteur de correction de la variance calculée à partir de la variance inter-imputation et appliquée à l'étape de l'agrégation des paramètres, les estimations ainsi obtenues des paramètres et de leur variance étaient non biaisées. Concrètement, on décompose la variance totale en variance intra classe, variance classique des individus entre eux au sein d'un jeu de données et d'une composante interclasse calculée sur les variances entre les différents jeux de données.

2.2 Article 3 : analyse de l'adhérence dans un ECR mesurant l'efficacité d'une bithérapie contre la grippe saisonnière

2.2.1 Contexte

L'essai BIVIR étudiait l'efficacité d'une bi-thérapie oseltamivir/zanamivir dans un protocole à trois bras parallèles (1:1:1), un bras bithérapie *vs.* deux bras comprenant chacun l'une des deux monothérapies associées à un placebo. Les analyses ont conclu que la monothérapie par oseltamivir était plus efficace sur la réduction de la charge virale et la réduction de la durée des symptômes [Duval et al., 2010]. L'association de deux anti-infectieux est une pratique courante en maladies infectieuses, en particulier dans le

cadre des infections virales comme par exemple pour le traitement de l'infection par le VIH. Une association permet parfois d'améliorer l'efficacité des traitements et de prévenir la survenue de mutants résistants à l'une ou l'autre des molécules. Dans le cadre de la grippe, où l'impact des traitements, à la fois pour la prévention et le traitement des formes graves, est discuté, la mise à disposition d'une association plus efficace pouvait être un élément important pour enrichir les moyens de lutter contre l'infection. C'est en particulier vrai dans la perspective d'une pandémie où ces traitements sont reconnus comme généralement actifs sur les virus pandémiques du groupe A, comme ce fut le cas pour les virus A(H1N1)pdm09. De plus, la surveillance de la résistance aux antiviraux a conduit à la description de souches résistantes à l'oseltamivir sur environ 8 % des virus H1N1 aux Etats Unis étudiés au cours de l'hiver 2007/2008. Dans ce contexte, proposer une bi-thérapie permettait d'assurer un traitement efficace d'emblée même chez des patients présentant une infection à virus résistant.

2.2.2 Objectif

Nous avons, à partir des données d'un ECR, réalisé pour évaluer des traitements anti-grippaux, décrit l'adhérence aux traitements prescrits pendant la durée de l'essai. L'étude de l'adhérence dans ce cadre revêtait d'une part un intérêt descriptif de l'acceptabilité de ce type de traitement, mais d'autre part, elle permettait de questionner les résultats des analyses de l'efficacité des traitements comme nous allons le voir.

2.2.3 Méthode

La mesure de l'adhérence définie dans le protocole reposait sur des auto-questionnaires et exigeait donc une forte adhérence du patient à la fois au médicament et à la tenue de ces questionnaires. L'analyse de l'adhérence au cours de l'essai BIVIR nous a conduits à nous confronter à la question de la gestion des données manquantes et à mettre en place des méthodes d'analyses spécifiques.

Le flow chart de l'essai BIVIR est représenté sur la figure 1 de l'article. Notre travail a consisté à utiliser l'information des auto-questionnaires, des retours pharmacie et des CRF afin de mesurer l'adhérence à la bi-thérapie antigrippale comprenant :

- 1 comprimé d'oseltamivir ou de son placebo 2 fois par jour pendant 5 jours (10 prises);

- 2 inhalations de zanamivir ou de son placebo 2 fois par jour pendant 5 jours (10 prises).

Nous avons également conduit une analyse de sensibilité pour accompagner ces résultats, avec trois méthodes : 1) les occasions de traitement pour lesquelles l'information était manquante étaient imputées comme un traitement pris; 2) une analyse des cas complets; 3) les occasions manquantes étaient imputées comme un traitement non pris.

2.2.4 Résultats

Pour les 541 patients inclus dans l'étude, un total de 5 410 prises donc était attendu pour chaque voie d'administration.

La combinaison des différentes sources d'information a permis d'améliorer l'exhaustivité des données (voir les annexes de l'article), comme cela avait été décrit dans la littérature, mais malgré nos efforts pour réduire le nombre des données manquantes, pour 10,3% des occasions de traitement, l'information sur la prise effective du traitement était manquante. Les données disponibles ont été représentées sous la forme d'une matrice à 2 dimensions, individus x variables (figure 1 de l'article). L'analyse de la répartition des données manquantes montre la prédominance d'un mécanisme monotone attendu pour des données longitudinales, associé à un mécanisme aléatoire où des informations étaient manquantes de façon ponctuelle, sans schéma facilement identifiable. Etant donné le nombre important d'informations disponibles, et entre autres le caractère longitudinal des données, nous avons admis une hypothèse MAR pour le mécanisme de manquement et choisi naturellement une procédure d'imputation multiple pour conduire nos analyses. Il est intéressant de noter sur la matrice de répartition des données que le mécanisme de répartition des occasions de traitement non concrétisées (non-adhérence) a un schéma très similaire : on retrouve un schéma dû à l'attrition et qui correspond à un arrêt précoce du traitement; et des arrêts ponctuels (une, deux voir plus de deux prises manquantes) qui correspondent à un défaut d'exécution alors que les patients sont encore sous traitement.

L'évolution du nombre de patients encore sous traitement au cours du temps a montré que pour le traitement oral 95.6% ($\pm 1.9\%$) des patients étaient encore sous traitement à 48h alors qu'ils n'étaient plus que 85.7% ($\pm 3.3\%$) à la 10ème prise. Pour le traitement inhalé ces pourcentages étaient de 92.9% (2.3%) à 48h et 82.7% ($\pm 3.5\%$) au cinquième jour. Un modèle de Cox prenant en compte la corrélation des observations d'un même

sujet, montrait que les patients arrêtaient plus rapidement le traitement inhalé (HR = 1.23 [95% CI, 1.01-1.49], p=0.043).

Pour ceux qui restaient encore sous traitement, l'étude de l'exécution pour le traitement oral montrait qu'en moyenne environ 1.9% ($\pm 1.4\%$) des occasions de traitements n'étaient pas concrétisées, correspondant pour la plupart à des arrêts ponctuels d'une seule prise (80%). Pour le traitement inhalé, le nombre d'occasions de traitement non concrétisées était de 3.2% ($\pm 1.6\%$) également majoritairement représenté par des arrêts ponctuels d'une seule prise (75%).

Pour étudier les facteurs liés à la non-persistance, nous avons réalisé des analyses multivariées avec des modèles de régression semi-paramétriques de Cox. Nous avons retrouvé que les facteurs associés à la non-persistance au traitement oral et inhalé étaient une PCR quantitative confirmant le diagnostic de grippe (HR = 0.54 [95% CI,0.33-0.86], p=0.010; HR = 0.59 [95% CI,0.38-0.92], p=0.018, respectivement), une co-prescription d'antibiotiques (HR = 2.07 [95% CI,1.22-3.52], p=0.007; HR = 1.88 [95% CI,1.15-3.08], p=0.017, respectivement) et l'inclusion dans le bras de traitement comprenant les deux principes actifs (OZ) (HR = 1.71 [95% CI,1.04-2.81], p=0.035; HR = 1.58 [95% CI,1.00-2.51], p=0.035, respectivement).

Enfin, nous avons étudié les causes d'arrêt déclarées par les patients eux-mêmes, les infirmières ou les médecins. On retrouve que la cause la plus fréquemment rapportée d'arrêt du traitement était la survenue d'effets secondaires que ce soit pour le traitement oral ou inhalé. Nous avons ensuite recherché si les patients déclaraient toujours présenter des symptômes cliniques de la grippe au moment de l'arrêt du traitement. A partir de la sixième prise, la grande majorité des patients qui arrêtaient leur traitement déclaraient ne plus avoir de symptômes de grippe.

BMJ Open Factors associated with non-persistence to oral and inhaled antiviral therapies for seasonal influenza: a secondary analysis of a double-blind, multicentre, randomised clinical trial

Remi Flicoteaux,^{1,2} Camelia Protopopescu,^{3,4} Annick Tibi,⁵ Thierry Blanchon,⁶ Sylvie Van Der Werf,⁷ Xavier Duval,¹ Anne Mosnier,⁸ Cécile Charlois-Ou,¹ Bruno Lina,^{9,10} Catherine Leport,¹ Sylvie Chevret²

To cite: Flicoteaux R, Protopopescu C, Tibi A, *et al.* Factors associated with non-persistence to oral and inhaled antiviral therapies for seasonal influenza: a secondary analysis of a double-blind, multicentre, randomised clinical trial. *BMJ Open* 2017;7:e014546. doi:10.1136/bmjopen-2016-014546

► Prepublication history and additional material are available. To view these files please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014546>).

Received 7 October 2016
Revised 10 May 2017
Accepted 1 June 2017



CrossMark

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to Remi Flicoteaux; remi.flicoteaux@aphp.fr

ABSTRACT

Objectives We aimed to evaluate and compare non-adherence to oral and inhaled antiviral therapies prescribed of a randomised clinical trial in outpatients with influenza A infection.

Design A parallel, three-arm, double-blinded trial randomly allocated antiviral therapies twice daily for 5 days: (1) oral oseltamivir plus inhaled zanamivir (arm OZ); (2) oseltamivir plus inhaled placebo (arm Opz); or (3) oral placebo plus inhaled zanamivir (arm poZ). Analysis of non-adherence was a secondary objective of the trial.

Settings Outpatients were enrolled by 145 general practitioners throughout France during the 2008–2009 seasonal influenza epidemics.

Participants A total of 541 adults presenting with influenza-like illness for less than 36 hours.

Primary outcomes Non-persistence, the time between inclusion and the last dose treated as a failure time, was used as the primary endpoint.

Results The proportions of patients who persisted on treatment until the end of prescription were estimated at 85.73% ($\pm 3.28\%$) for the oral route and 82.73% ($\pm 3.44\%$) for the inhaled route. Based on multivariable models, non-persistence was associated with a PCR confirmation of influenza for both the oral (HR=0.54, $p=0.010$) and inhaled (HR=0.59, $p=0.018$) drugs and antibiotic coprescriptions (HR=2.07, $p=0.007$; and HR=1.88, $p=0.017$, respectively) and active combination treatment (HR=1.71, $p=0.035$; and HR=1.58, $p=0.035$, respectively). The hazard of non-persistence of the inhaled therapy was increased compared with that of the oral therapy (HR=1.23, $p=0.043$).

Conclusion In addition to the clinical and virological profiles of influenza infection, non-persistence may have been influenced by an active combination and the route of administration.

RCT registration number NCT00799760. This is a post-result analysis.

INTRODUCTION

The increase in drug-resistant influenza viruses, both epidemic and pandemic strains, is a major public health concern.

Strengths and limitations of this study

- We provide a precise description of longitudinal treatment dropout and loss to follow-up from a double-blind randomised clinical trial to assess the efficacy of the combination of oseltamivir plus zanamivir compared with each monotherapy for influenza.
- We used a definition from the recent taxonomy of non-adherence that splits this complex outcome into two main components: persistence and execution.
- We used specific methods to address missing data and loss to follow-up, a constant issue in studies assessing the efficacy of outpatient treatments.
- The measurement of patients' dosing regimen history was not performed via recommended electronic monitoring but by combining self-reported diaries and pill counts.

Moreover, meta-analysis has questioned the efficacy of antiviral monotherapies.¹ The use of combined therapy has been advocated as a solution to this issue. Therefore, a double-blind randomised clinical trial (RCT) was conducted among 541 patients with seasonal influenza A (mainly H3N2 viral infection) to assess the clinical and virological responses to a combination of oral oseltamivir and inhaled zanamivir compared with each monotherapy combined with a placebo of the other drug. The results of this trial (BIVIR, NCT00799760), based on an intent-to-treat analysis, showed that for treating seasonal influenza, the oseltamivir–zanamivir combination was less effective than oseltamivir monotherapy and was not significantly more effective than zanamivir monotherapy.²

One important factor of successful therapy is adherence to the prescribed medicine,

notably among ambulatory patients, such as patients with influenza.³ Adherence is defined as 'the extent to which a person's behaviour—taking medication, following a diet, and/or executing lifestyle changes—corresponds with agreed recommendations from a health care provider'.⁴ Medication adherence (with patient compliance) is the most commonly used metric to describe deviations from prescribed dosing regimens.³ However, if non-adherence affects the outcome of therapy, it might also be a major determinant in the emergence of viral resistance, particularly in the context of antiviral therapies. Indeed, low drug concentrations might not inhibit viral replication, and this replication in the presence of antiviral drugs promotes the emergence of viral resistance. In addition, low adherence may interfere with the intent-to-treat analysis of clinical trials, which is currently a point of particular attention.⁵ Notably, as reported by Heneghan *et al*,⁶ this issue is very common in RCTs evaluating the efficacy of antiviral therapies for influenza disease. Indeed, in their meta-analysis, none of the included studies reported data on the complete follow-up of patients. Thus, a precise description of non-adherence may guide the use of alternative analysis strategies,⁷⁻⁹ and as such defined a secondary objective of the BIVIR trial.

Thus, we conducted analyses of the BIVIR trial data to (1) describe patient non-adherence to the combination therapy, (2) compare patient non-adherence to the oral and inhaled therapies and (3) investigate potential factors of non-adherence.

METHODS

The BIVIR trial is a community-based, double-blind RCT that was conducted between 7 January 2009 and 15 March 2009 (ie, the influenza epidemic period during the winter of that year in France). The methods associated with this trial have been published elsewhere² and are only briefly reported here.

RCT procedures

A total of 145 general practitioners (GPs) enrolled 541 adult patients who were older than 18 years of age, were within 36 hours of the onset of influenza symptoms and had a positive nasal rapid test for influenza. All of the patients provided written informed consent, and the protocol was approved by the Ethics Committee of Ile de France and was registered in ClinicalTrials.gov (NCT00799760). The treatment efficacy was assessed virologically, on the proportion of patients with nasal influenza reverse transcription (RT)-PCR levels below 200 copies per genome at day 2 (primary outcome), as well as clinically by the time to alleviation of symptoms.²

The patients were allocated to one of the following three study arms: (1) oral oseltamivir 75 mg plus inhaled zanamivir 10 mg (OZ); (2) oseltamivir plus inhaled placebo (Opz); or (3) oral placebo plus inhaled zanamivir (poZ). All of the treatments were scheduled to be administered twice daily for 5 days. Patient randomisation

was balanced across the three arms and was stratified by the participating GP.

Either a 75 mg oseltamivir pill (Roche, Bale, Switzerland) or its oral placebo was combined with either a 10 mg zanamivir Rotadisk or its inhaled placebo. The commercialised GlaxoSmithKline Diskhaler (GlaxoSmithKline, Philadelphia, Pennsylvania, USA) was used, which required patients to take two inhalations (one 5 mg Rotadisk blister/inhalation for a total of 10 mg). Once the instructions for capsule intake and Diskhaler use were provided to the patient, the first dose was administered in the presence of the GP. The patients received treatment units that contained the following: (1) a tablet of 10 oseltamivir or placebo pills and (2) a package containing five zanamivir or placebo Rotadisks (total of 10 doses) and 1 Diskhaler inhalation device.

Specific case report forms (CRFs) were completed by the GP. Moreover, patient diaries were given to enrolled patients to collect information on adherence, symptoms and quality of life. The patients were asked to answer questions regarding their intake of the oral and inhaled treatments and the presence of symptoms each time they took a scheduled dose. The severity levels of seven symptoms (ie, nasal stuffiness, sore throat, cough, muscle aches, tiredness or fatigue, headache and feverishness) were rated by the patient twice daily (morning and evening) up to day 5 and then once daily on a 4-point scale (0, none; 1, mild; 2, moderate; and 3, severe). The time to resolution of illness was defined as the time from study drug initiation to the time of symptom alleviation.

The treatment units were collected and analysed by the referent study pharmacist. A pill counts (PC) was performed by the pharmacist when possible.

Description of non-adherence

Recently adopted taxonomy distinguishing three successive phases of medication adherence, namely initiation, implementation of the dosing regimen and persistence with treatment, was used.³ Given that the first dose was administered at the clinical site, which insured treatment initiation, we first focused on implementation by studying treatment execution through the description of dose omissions. Then we described persistence through a time-dependent variable where patients are still on treatment. Omissions followed by dosing were analysed as failures of treatment execution where patients were still considered under treatment (implementation), as opposed to discontinuation (non-persistence) where missing dosing is followed by missing dosing to the rest of the observation period. In this RCT setting, the main study endpoint was defined as the time between inclusion and the last dose treated as a failure of time, that is, the non-persistence.³ We computed the number of reported individual treatment intakes for each patient based on patient diaries, the CRF and pill count data. Adherence (implementation and persistence) was studied separately for the oral and inhaled administration routes.



Statistical methods

All patients included in the trial were analysed.

To study the execution and to describe the pattern of treatment omissions, as well as of missing data (loss of sights), plots of actually taken doses, omissions and missing data at each time point were drawn, and causes of dropouts were described.

Multiple imputation by chained equations (MICE) was used to impute missing information regarding actual patient dosing¹⁰; this method incorporated all of the baseline demographic and clinical covariates, the randomisation arm, and sequentially the symptoms and actual doses taken at each time point.

We first used summary statistics, averaged over $M=50$ imputed data sets, to quantify the implementation of the two oral and inhaled dosing regimens, that is, the proportion of prescribed doses taken over time, for each patient.

Treating persistence as time-to-event data, we then used Kaplan-Meier (KM) curves to estimate the proportion of persistent patients over time; the observation period included 10 points representing each scheduled dose. To show the variability of estimates resulting from the imputation of missing data, we displayed all of the KM curves of all the 50 imputed data sets.

A Cox proportional hazards model was then used to assess factors associated with non-persistence and to compare non-persistence between the two routes of administration, using univariable, then multivariable models. The following potential predictors were considered: age, sex, tobacco use, underlying chronic diseases, influenza A viral load (RT-PCR), confirmed influenza, treatment arm, symptom score on day 0 (randomisation), household composition, occupation and other treatments prescribed. The influence of the oral versus the inhaled route of administration on the hazard of non-persistence was also assessed using robust estimators of variance to handle correlation between the two observations of each patient. Multivariable models considered variables selected from univariable models, although to limit collinearity specialised knowledge of the data allowed us to include only influenza confirmation rather than viral load. Stepwise selection procedure was also performed to check extra useful information of retained predictors. Proportional hazard assumptions were checked and met for all variables. We also tested the effect of disease score, included as a time-dependent variable in the multivariable model. Note that GP effect was assessed through frailty terms, the variance of which did not significantly differ from zero.

Primary analyses used pooled estimates from the 50 MICE data sets. Finally, sensitivity analyses were performed with different assumptions regarding missing data: (1) patients with incomplete information were excluded from the analysis (complete case analysis); (2) all missing data were imputed as 'correct execution' of the treatment; and (3) all missing data were imputed as treatment discontinuations.

Additional analyses using discrete time versions of the proportional hazard model with a complementary log-log link function were performed.

All statistical analyses were performed using R software (<http://www.R-project.org/>); the R package *mice* was used to perform the multiple imputation.¹¹ Two-sided *p* values less than or equal to 0.05 were considered to be statistically significant.

RESULTS

Among the 541 patients who were included in the study, a total of 5410 treatment intakes were scheduled for each route of administration. Based on the combination of individual data from the SQ, CRF and PC analyses, the treatment could be considered to be taken, not taken or missing for each of the scheduled treatment intakes (ie, 10-fold for each route). Details about this combination are provided in the online supplementary materials.

Figure 1 shows the patients' drug histories according to administration route and randomisation arm, illustrating punctual treatment omissions and treatment discontinuation, as well as missing data. Most of the self-reported deviations in medication were driven by treatment discontinuation and, thus, non-persistence. Punctual omissions consisted of one, two or at most three doses not taken. The distribution of missing data presents a similar patterns: punctual missing information and loss to follow-up.

There were 39 (7.2%) and 47 (8.7%) patients who had at least one missing data point during their follow-up for oral and inhaled treatments, respectively. Further results deal with data from multiple imputations unless specified. During implementation of oral treatment, 80% of patients omitted only one dosing, and 14% only omitted two or three, while 6% of patients displayed a more atypical pattern with more than three omissions followed by retreatment. For inhaled treatment, 75% of patients omitted one single omission, 20% two or three omissions and 5% more than three.

Figure 2 (black plots) displays the estimated distribution of time to non-persistence. For oral treatment, the percentages of persistent patients were estimated at 95.6% ($\pm 1.9\%$) at 48 hours and 85.7% ($\pm 3.3\%$) at day 5 (the end of follow-up); for inhaled treatment, the percentages of persistent patients were estimated at 92.9% (2.3%) at 48 hours and 82.7% ($\pm 3.5\%$) at day 5.

Table 1 reports the univariable analyses of non-persistence predictors. The hazard of non-persistence decreased with the viral load (ie, the higher the viral load, the higher the likelihood of persistence) and, as expected, with having confirmed influenza by PCR, while it increased with the duration of influenza symptoms prior to inclusion in the study (ie, the longer the duration, the higher the likelihood of non-persistence) and with the coprescription of antibiotics. Randomisation also affected non-persistence; patients in the OZ arm had increased risk of non-persistence, with HRs of 1.71 (95% CI 1.04 to 2.81), $p=0.022$) for the oral route

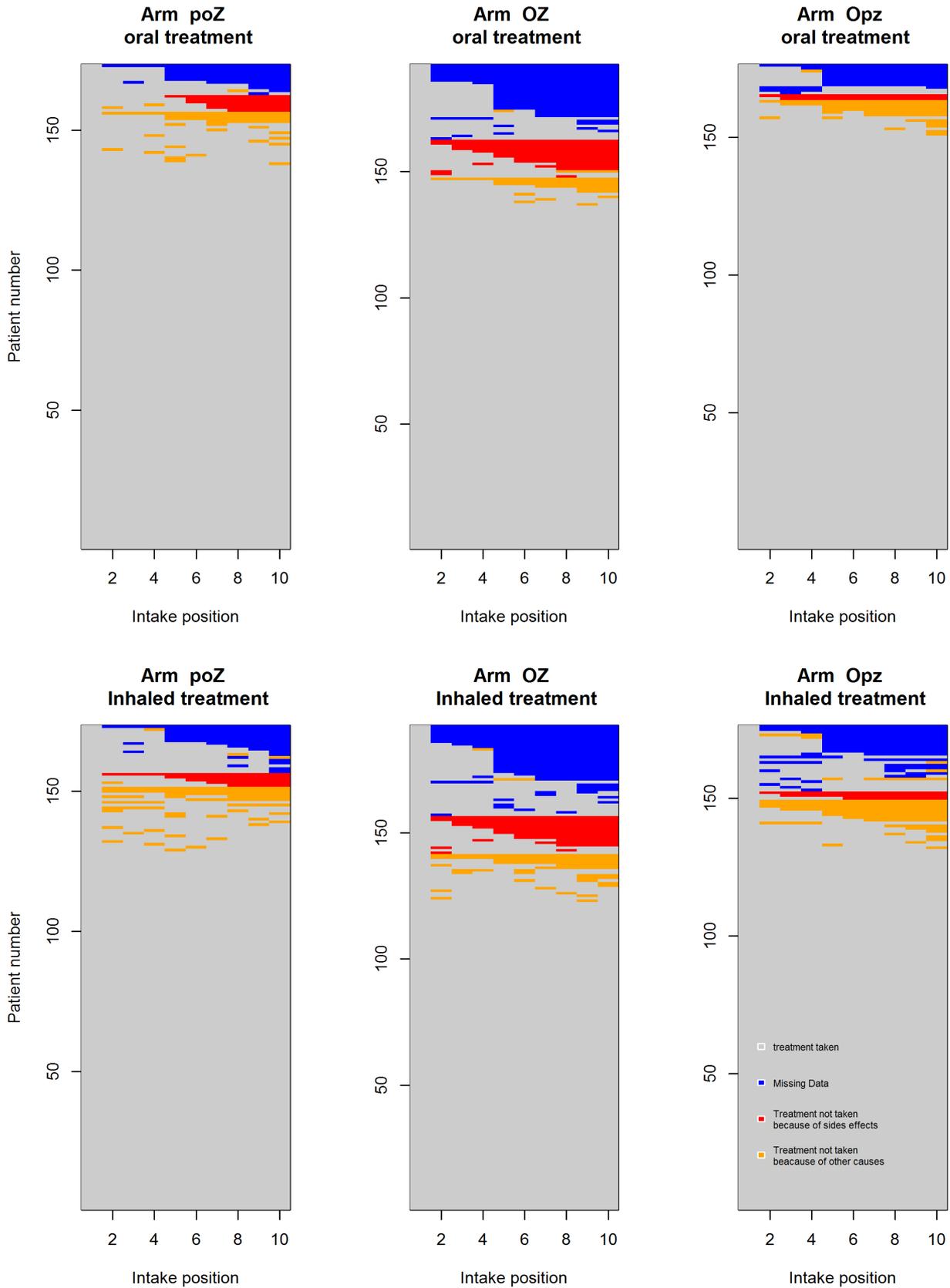


Figure 1 Schematic representation of the 10 medication intakes over the five study days according to the randomisation arm and the route of administration (oral vs inhaled) during the BIVIR trial (n=541). The blue cells correspond to missing data, the red cells correspond to treatment discontinuation due to side effects, and the yellow cells correspond to treatment discontinuation due to other causes (including unspecified causes).

Kaplan-Meier persistence curves by 4 hypothesis of sensitivity analysis

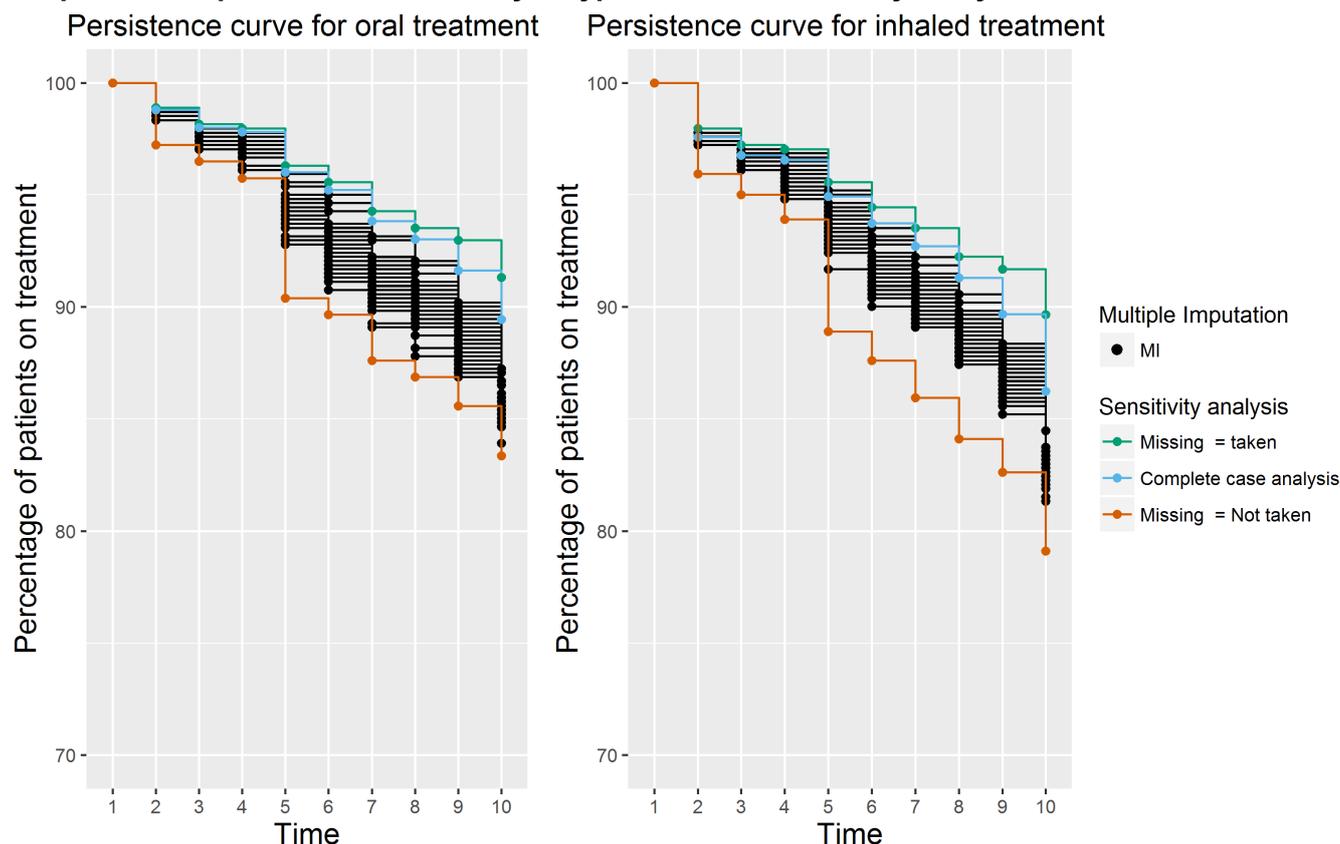


Figure 2 Kaplan-Meier curves for persistence on treatment for oral and inhaled route of administration in BIVIR trial.

and 1.58 ((95% CI 1.00 to 2.51), $p=0.030$) for the inhaled route.

Multivariate Cox models were then applied. Regardless of the administration route, non-persistence was jointly associated with PCR confirmation of influenza, antibiotic prescriptions and allocation to the OZ randomisation arm.

Based on the Cox pooled estimates, we found that early dropout was significantly associated with the inhaled route (HR=1.23 (95% CI 1.01 to 1.49), $p=0.043$). No effect of disease score on the hazard of non-persistence was found (HR=0.99 (95% CI 0.94 to 1.06), $p=0.34$).

The sensitivity analyses (table 2A,B) confirmed that complete case analysis would mask some associations. Note that MICE and the simple imputation of missing data by omission achieved very similar results.

Figure 3 describes the main reason given by patient, nurse or physician to explain non-persistence. The most prevalent cause of non-persistence was side effects, although information on underlying cause was unknown in one-third of the patients. This is otherwise displayed in figure 1: compared with the other arms, there was increased non-persistence in the active biotherapy (OZ) arm due to side effects.

Last, with MICE data sets, we calculated which patients recovered at the time of discontinuation (non-persistent patients). As shown in figure 4, the proportion of recovered patients at the time of discontinuation increased

over time from time 6 to time 10, by which time most of the patients who discontinued their therapies had recovered.

Finally, the results of the multivariable models based on a discrete scale were slightly modified (see online supplementary materials).

DISCUSSION

Based on the data collected in a double-blind RCT that evaluated the benefits of bitherapy against seasonal influenza, this study found that patient non-persistence increased for the inhaled treatment compared with the oral treatment and for the combination of two active drugs compared with each drug combined with a placebo; in contrast, the virological confirmation of the influenza diagnosis was associated with a longer persistence on treatment.

Despite some restrictions discussed further, the precise description of longitudinal treatment dropout and loss of sight, although rarely detailed, is of interest in RCTs that assess the efficacy of antiviral drugs for treating influenza.

Increased non-adherence to inhaled medications compared with oral medications has already been described, mainly in studies of chronic treatment of patients with asthma.¹²⁻¹⁴ Non-adherence to nebulised antibiotics has also been reported in patients with cystic fibrosis.¹⁵ However, to our knowledge, this study is the first

Table 1 Non-adherence in the BIVIR trial: univariate and multivariate Cox regression after multiple imputation by chained equations from m=50 imputed data sets

	Oral medication			Inhaled medication		
	HR (95% CI) analysis	Univariate p	HR (95% CI) Multivariate analysis	Univariate analysis	HR (95% CI) Multivariate analysis	p
Age, /decade	0.90 (0.74 to 1.10)	0.215		1.00 (0.82 to 1.10)		0.718
Female sex	1.52 (1.00 to 2.31)	0.052		1.49 (1.03 to 2.18)		0.035
Chronic conditions	0.79 (0.41 to 1.52)	0.485		0.97 (0.57 to 1.67)		0.915
Active tobacco use	0.79 (0.43 to 1.46)	0.458		0.87 (0.51 to 1.48)		
Occupation	1.43 (0.78 to 2.62)	0.249		1.48 (0.87 to 2.52)		0.151
Symptoms duration before inclusion	1.02 (1.00 to 1.04)	0.064		1.01 (0.99 to 1.03)		0.195
BIVIR symptoms score at baseline	0.92 (0.87 to 0.98)	0.015		0.95 (0.90 to 1.01)		0.103
Log of viral load	0.83 (0.75 to 0.91)	<0.001		0.82 (0.76 to 0.90)		<0.001
Confirmed influenza by PCR	0.44 (0.28 to 0.69)	<0.001	0.54 (0.33 to 0.86)	0.50 (0.33 to 0.75)	0.010	0.59 (0.38 to 0.92)
Antibiotic coprescription	2.64 (1.61 to 4.35)	<0.001	2.07 (1.22 to 3.52)	2.29 (1.44 to 3.64)	0.007	1.88 (1.15 to 3.08)
Stopped working	0.95 (0.63 to 1.43)			0.67 (0.46 to 0.97)		0.036
Randomisation arm, poZ						
Randomisation arm, OZ	1.79 (1.09 to 2.95)	0.022	1.71 (1.04 to 2.81)	1.66 (1.05 to 2.63)	0.035	1.58 (1.00 to 2.51)
Randomisation arm, Opz	0.91 (0.51 to 1.62)	0.745	0.89 (0.50 to 1.59)	1.23 (0.75 to 2.01)	0.688	1.21 (0.74 to 1.98)

Table 2A Non-adherence in the BIVIR trial, oral treatment: sensitivity analysis, univariate and multivariate Cox regression of non-persistence after (1) unclassified imputed as observant, (2) complete case analysis, (3) multiple imputation by chained equations from m=50 imputed data sets and (4) unclassified imputed as non-adherent

	Missing = taken		Complete case		Multiple imputation		Missing = not taken	
	Univariate HR (95% CI)	Multivariate HR (95% CI)	Univariate HR (95% CI)	Multivariate HR (95% CI)	Univariate HR (95% CI)	Multivariate HR (95% CI)	Univariate HR (95% CI)	Multivariate HR (95% CI)
Age, /decade	1.34 (0.66 to 1.10)		0.91 (0.90 to 1.10)		0.90 (0.74 to 1.10)		0.90 (0.74 to 1.10)	
Female sex	1.62 (0.90 to 2.92)		1.06 (0.89 to 1.27)		1.52 (1.00 to 2.31)		1.52 (1.00 to 2.31)	
Chronic conditions	0.27 (0.64 to 1.10)		0.94 (0.73 to 1.21)		0.79 (0.41 to 1.52)		0.75 (0.40 to 1.46)	
Active tobacco use	0.92 (0.41 to 2.06)		0.97 (0.76 to 1.24)		0.79 (0.43 to 1.46)		0.79 (0.41 to 1.52)	
Occupation	1.09 (0.32 to 2.58)		1.01 (0.74 to 1.39)		1.43 (0.78 to 2.62)		1.52 (0.80 to 2.90)	
Symptoms duration before inclusion	0.98 (0.98 to 1.04)		0.99 (0.96 to 1.02)		1.02 (1.00 to 1.04)		1.02 (1.00 to 1.04)	
BIVIR symptoms score at baseline	1.01 (0.99 to 1.04)		0.92 (0.87 to 0.98)		0.92 (0.87 to 0.98)		0.96 (0.90 to 1.02)	
Log of viral load	0.88 (0.73 to 1.06)		0.97 (0.93 to 1.02)		0.83 (0.75 to 0.91)		0.82 (0.75 to 0.91)	
Confirmed influenza by PCR	0.39 (0.21 to 0.72)	0.45 (0.24 to 0.86)	0.85 (0.67 to 1.08)	0.87 (0.68 to 1.11)	0.44 (0.28 to 0.69)	0.54 (0.33 to 0.86)	0.44 (0.28 to 0.69)	0.53 (0.33 to 0.86)
Antibiotic coprescription	2.36 (1.73 to 4.74)	1.75 (0.83 to 3.68)	1.18 (0.88 to 1.58)	1.14 (0.85 to 1.54)	2.64 (1.61 to 4.35)	2.07 (1.22 to 3.52)	2.64 (1.61 to 4.35)	2.07 (1.22 to 3.52)
Stopped working	1.28 (0.72 to 2.31)		1.00 (0.84 to 1.20)		0.95 (0.63 to 1.43)		0.95 (0.63 to 1.43)	
Randomisation arm, poZ								
Randomisation arm, OZ	1.32 (0.67 to 2.61)	1.23 (0.62 to 2.45)	1.04 (0.84 to 1.28)	1.02 (0.83 to 1.27)	1.79 (1.09 to 2.95)	1.71 (1.04 to 2.81)	1.79 (1.09 to 2.95)	1.70 (1.03 to 2.81)
Randomisation arm, Opz	0.91 (0.42 to 1.94)	0.87 (0.41 to 1.86)	0.97 (0.78 to 1.21)	0.96 (0.78 to 1.20)	0.91 (0.51 to 1.62)	0.89 (0.50 to 1.59)	0.91 (0.51 to 1.62)	0.88 (0.50 to 1.58)

Table 2B Non-adherence in the BIVIR trial, inhaled treatment: sensitivity analysis, univariate and multivariate Cox regression of non-persistence after (1) unclassified imputed as adherent, (2) complete case analysis, (3) multiple imputation by chained equations from m=50 imputed data sets and (4) unclassified imputed as non-adherent

	Missing = taken			Complete case (n=493)			Multiple imputation			Missing = not taken		
	Univariate HR (95% CI)	Multivariate HR (95% CI)	Univariate HR (95% CI)	Multivariate HR (95% CI)	Univariate HR (95%)	Multivariate HR (95% CI)	Univariate HR (95%)	Multivariate HR (95% CI)	Univariate HR (95% CI)	Multivariate HR (95% CI)	Univariate HR (95% CI)	Multivariate HR (95% CI)
Age, /decades	0.90 (0.74 to 1.22)		1.00 (0.82 to 1.22)		1.00 (0.82 to 1.10)		1.00 (0.82 to 1.10)		0.90 (0.82 to 1.10)		0.90 (0.82 to 1.10)	
Female sex	1.70 (0.98 to 2.91)		0.18 (1.10 to 2.94)		1.49 (1.03 to 2.18)		1.49 (1.03 to 2.18)		1.49 (1.03 to 2.17)		1.49 (1.03 to 2.17)	
Chronic conditions	0.47 (1.17 to 1.29)		0.70 (0.32 to 1.55)		0.97 (0.57 to 1.67)		0.97 (0.57 to 1.67)		0.94 (0.54 to 1.62)		0.94 (0.54 to 1.62)	
Active tobacco use	1.03 (0.50 to 2.10)		1.01 (0.53 to 1.93)		0.87 (0.51 to 1.48)		0.87 (0.51 to 1.48)		0.87 (0.51 to 1.48)		0.87 (0.51 to 1.48)	
Occupation	1.16 (0.45 to 2.99)		1.25 (0.52 to 2.95)		1.48 (0.87 to 2.52)		1.48 (0.87 to 2.52)		148 (0.80 to 2.74)		148 (0.80 to 2.74)	
Symptoms duration before inclusion	1.01 (0.99 to 1.04)		1.01 (0.98 to 1.03)		1.01 (0.99 to 1.03)		1.01 (0.99 to 1.03)		1.02 (0.99 to 1.03)		1.02 (0.99 to 1.03)	
BIVIR symptoms score at baseline	1.03 (0.95 to 1.11)				0.95 (0.90 to 1.01)		0.95 (0.90 to 1.01)		0.44 (0.28 to 0.69)		0.44 (0.28 to 0.69)	
Log of viral load	0.81 (0.72 to 0.91)		0.80 (0.71 to 0.89)		0.82 (0.76 to 0.90)		0.82 (0.76 to 0.90)		0.81 (0.74 to 0.88)		0.81 (0.74 to 0.88)	
Confirmed influenza by PCR	0.43 (0.24 to 0.75)	0.45 (0.24 to 0.87)	0.40 (0.24 to 0.66)	0.45 (0.27 to 0.78)	0.50 (0.33 to 0.75)	0.59 (0.38 to 0.91)	0.50 (0.33 to 0.74)	0.59 (0.38 to 0.91)	0.50 (0.33 to 0.74)	0.59 (0.38 to 0.91)	0.50 (0.33 to 0.74)	0.59 (0.38 to 0.91)
Antibiotic coprescription	2.14 (1.11 to 4.15)	1.56 (0.73 to 3.33)	2.33 (1.27 to 4.27)	1.73 (0.91 to 3.30)	2.29 (1.44 to 3.64)	1.83 (1.11 to 3.00)	2.28 (1.44 to 3.64)	1.83 (1.11 to 3.00)	2.28 (1.44 to 3.64)	1.88 (1.14 to 3.07)	2.28 (1.44 to 3.64)	1.88 (1.14 to 3.07)
Stopped working	0.86 (0.51 to 1.45)		0.69 (0.42 to 1.11)		0.67 (0.46 to 0.97)		0.67 (0.46 to 0.97)		0.67 (0.46 to 0.97)		0.67 (0.46 to 0.97)	
Randomisation arm, poZ												
Randomisation arm, OZ	1.45 (0.74 to 2.83)	1.35 (0.69 to 2.67)	1.30 (0.73 to 2.30)	1.21 (0.68 to 2.16)	1.66 (1.05 to 2.63)	1.58 (1.00 to 2.51)	1.66 (1.05 to 2.63)	1.58 (1.00 to 2.51)	1.66 (1.05 to 2.63)	1.58 (1.00 to 2.51)	1.66 (1.05 to 2.63)	1.58 (1.00 to 2.51)
Randomisation arm, Opz	1.42 (0.72 to 2.82)	1.37 (0.69 to 2.67)	1.00 (0.54 to 1.84)	0.98 (0.53 to 1.81)	1.23 (0.75 to 2.01)	1.21 (0.74 to 1.98)	1.23 (0.75 to 2.01)	1.21 (0.74 to 1.98)	1.23 (0.75 to 2.01)	1.21 (0.73 to 1.97)	1.23 (0.75 to 2.01)	1.21 (0.73 to 1.97)

Declared reasons of treatment discontinuation at each time

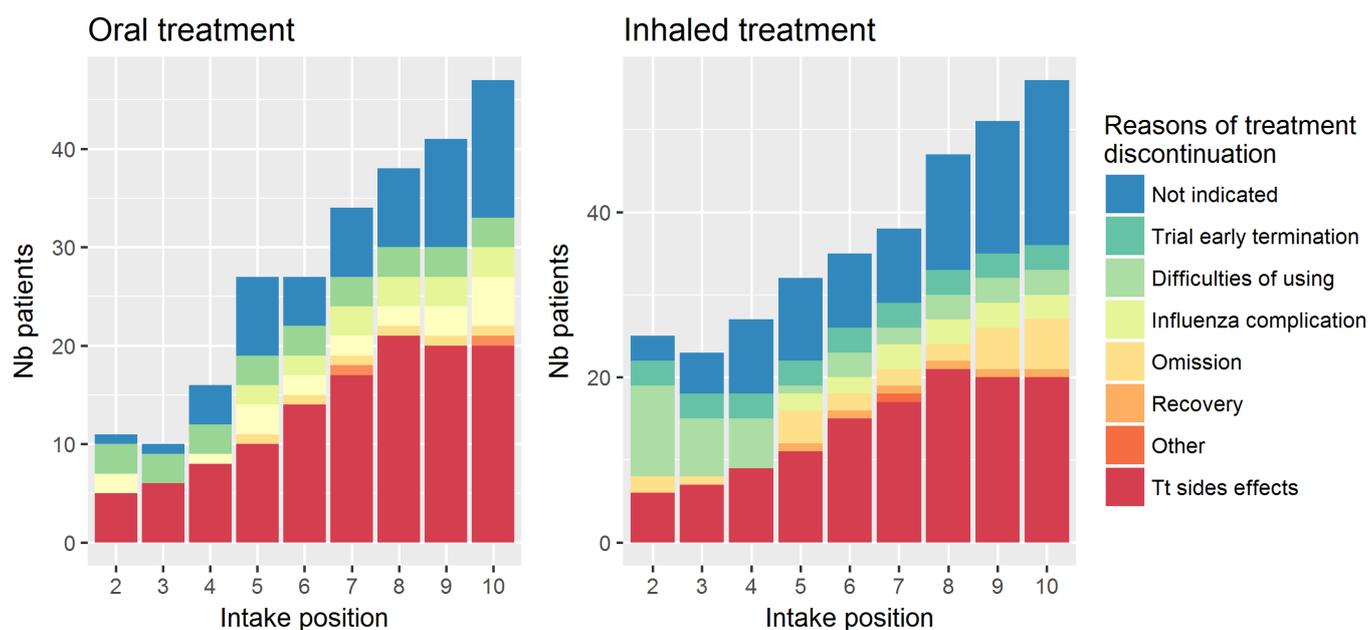


Figure 3 The main reasons for treatment withdrawal, reported by the patients or recorded by the nurses or physicians over the 10 medication intakes during the 5 days of the BIVIR trial.

to report such results for an acute antiviral treatment. In our study, only a few patients reported difficulties using the Diskhaler for the delivery of the inhaled drug; this low prevalence suggests that technical difficulties were not the main reason for the discontinuation of the inhaled treatment. In addition to factors such as the complexity of the inhalation regimen and the patients' understanding of the device and its instructions, treatment non-adherence can be influenced by a number of individual-level factors, including health beliefs, sociocultural and psychological factors and disease severity.¹⁴ Thus, physicians should be aware of these issues to limit non-adherence. Although the use of drug association may appear difficult to promote in outpatients, its use in critically ill patients could have been of interest if its benefit had been demonstrated. Nevertheless, the strategy of using associations can be jeopardised by non-adherence, while it can only be effective if patients are adherent to both drugs. Non-adherence allows viral replication to take place due to the low drug concentration, which in turn favours the emergence of resistance and subsequent treatment inefficacy. However, whether non-adherence results in inefficacy or inefficacy increases non-adherence remains a matter of debate.

We found that side effects were the most commonly reported cause of treatment discontinuation. This correlation is well known, particularly for psychiatric treatments, where persistence to long-term treatment may be compromised by unpleasant side effects.¹⁶ The occurrence of side effects is likely increased by drug combinations, as has been extensively documented for HIV antiviral treatments.^{17 18} With respect to the use of neuraminidases for preventing or treating influenza, a recent Cochrane review found that side effects (ie, nausea,

vomiting, headaches and renal and psychiatric events) were correlated with oseltamivir use and that patients reported better tolerance for zanamivir.¹ The reported impact of these side effects on treatment course varies in the literature.^{19 20} A recent placebo-controlled safety trial of the use of oseltamivir and zanamivir as preventive monotherapies among healthcare workers did not show any difference in drug-related study withdrawals between the treatment and placebo arms.²¹ A recent meta-analysis also reported equal withdrawal rates between the oseltamivir and placebo groups.²² In the present study, the patients who were randomised to the active combination treatment arm were more likely to report side effects than the patients who were allocated to the two placebo-containing arms. Moreover, as previously reported,²³ trial participants who experience unpleasant side effects are less likely to continue treatment than those who have been assured of the efficacy of their treatment.

Despite our efforts to reduce the amount of missing data (see online supplementary materials), 10.3% of the individual treatment intake data points were missing due to loss of sight. Missing data is a very frequent issue in clinical trials and is often underestimated, despite its strong impact on the measure of treatment efficacy, and is commonly treated by analysing only the available data (complete case analysis). To face this issue, we used MICE imputation, a valid and robust approach that has been well described in the context of clinical trials.²⁴ Sensibility analyses show differences between complete case analysis and MICE imputation, while the results of MICE were close to those simply imputing omissions on missing data. Indeed, the patterns of missing data and non-persistence were rather similar, and one could expect that there is

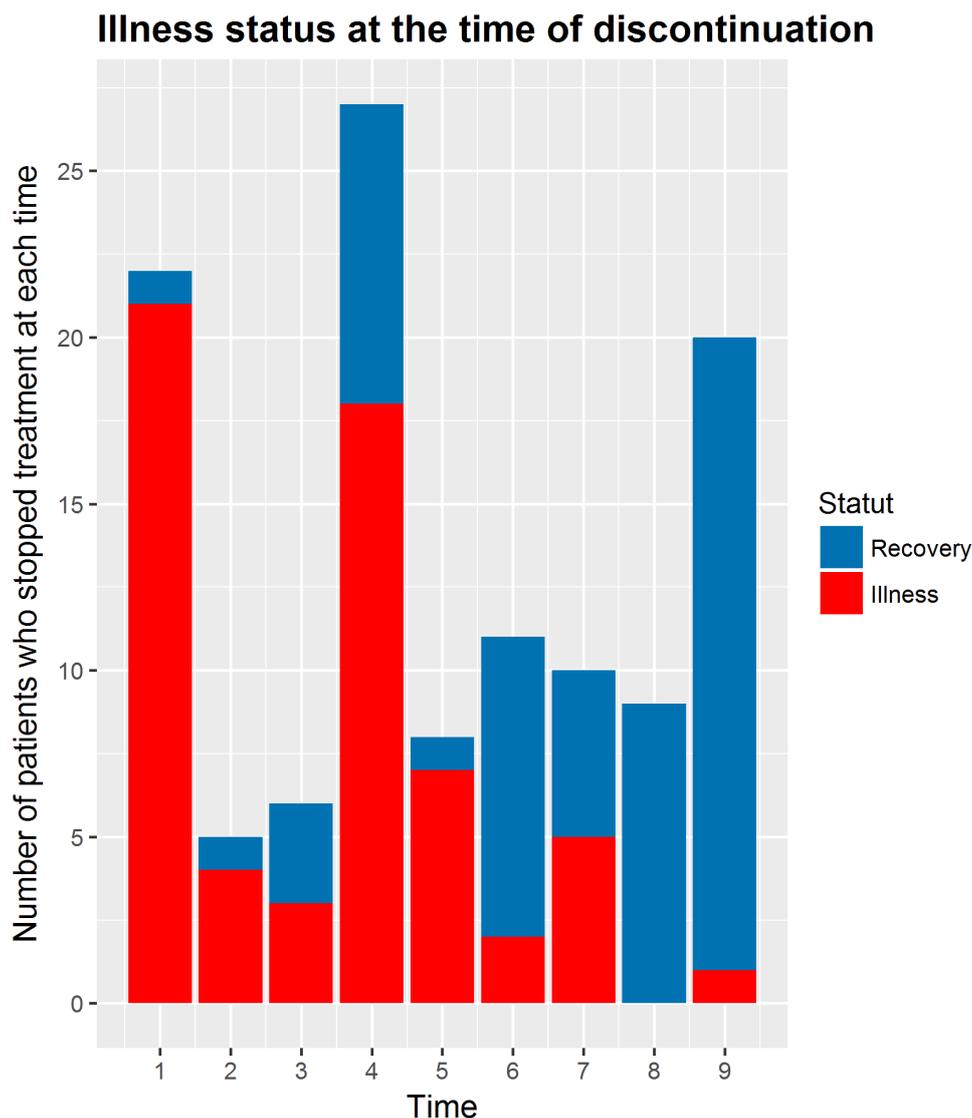


Figure 4 Illness status at the time of discontinuation over the 10 medication intakes during the 5 days of the BIVIR trial.

a correlation between non-adherence to the research protocol itself (missing data) and to the treatment prescribed (non-adherence to medication). The similarity of these results suggests that modelling by MI could capture a part of this assumption regarding missingness.

Some limitations of our study need to be acknowledged. First, the measure of medication intakes in the BIVIR study protocol, using patient diaries, has been shown to overestimate these intakes due to desirability bias. As described,³ the use of electronic medication-event monitoring would have been more appropriate for monitoring medicine intakes. However, the use of complementary sources of information, in particular the PC and the CRF from the GP and nurses, allowed us to correct a large amount of self-reported deviations from prescribed medication and missing data. Combining sources of information is known to be an effective way to improve data quality while studying patient treatment omissions and discontinuation.²⁵ This fact does not challenge the association observed between non-persistence, treatment arm and

other covariates. Indeed, the strength of these associations would have been underestimated by an overestimation of treatment intakes. Second, some level of residual collinearity between predictors of non-persistence could have persisted in the regression model, notably between the antibiotic coprescription and PCR confirmation. However, we thought they provide extra useful information. Nevertheless, in stepwise regression procedure, both variables remained in the model, suggesting that highly correlated and/or redundant predictors have been removed from the model. Third, we used Cox models, ignoring the discrete scale of our data; we reran analyses with discrete time versions of the proportional hazard model with either a logit link or a c-log-log link, without markedly modifying the results. Last, we used MICE to address the issue of missing data, given it has been a reported method of choice for complex incomplete data problems, and always better than case deletion or single ad-hoc methods, with a great flexibility.¹⁰ However, resulting estimates are valid under a missing at random



mechanism, which assumes that the missing treatment intake data were only related to the observed patient characteristics. This assumption could be violated if drug discontinuation and the missing data on drug intake were linked through an unobservable mechanism. Selection models and pattern models have been proposed in this later case, but such models rely on assumptions that have been reported more tenuous than the missing at random mechanism so that a well-done MICE analysis appeared preferable.²⁶ However, it is worth noting that the inclusion of appropriate auxiliary variables into the imputation model can go a long way towards reducing the likelihood of violation. The best auxiliary variables are those that are highly correlated with both the variable that has missing data and the probability that the variable is missing. Thus, as recommended, we include as much data as possible in the imputation model.

Moreover in longitudinal studies where the mechanism of missingness is rather dependent on history, MI gives good results because it uses a sequential mechanism for imputation that uses all of the information available at time t-1 to impute missing data at time t.

Finally, we used a common approach in such cases, that is, to perform a sensitivity analysis, by drawing inferences based on a variety of assumptions regarding the missing data mechanism.

Our results suggested that the association between the non-persistence and the allocation to the active bitherapy may question the lack of demonstrated association between that arm and the efficacy provided by the primary intent-to-treat analysis. Further analysis, including adherence-based analytical techniques²⁷ per protocol, instrumental variables or complier average causal effects analyses, should be required to go further. Nevertheless, such analyses are jeopardised by the fact that, after treatment discontinuation, patients are likely to have been lost to follow-up or withdrawn from the trial, and thus there are only a few data to infer about this issue.

CONCLUSION

Non-adherence is a major concern in clinical trials given that it can interfere with the interpretation of results, especially in intent-to-treat analyses. We studied patient non-adherence to bitherapy in a double-blind RCT and found that the main reason for treatment discontinuation was the occurrence of side effects. Compared with the two placebo-containing treatment arms, patient non-adherence was higher in the active bitherapy treatment arm. Further analyses should investigate the potential impacts of these findings in evaluating the activity of oseltamivir and zanamivir bitherapy in the BIVIR trial.

Author affiliations

¹IAME (Infection, Antimicrobien, Modélisation, Evolution), UMR-1137, Inserm, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

²Service de Biostatistique et Information Médicale, ECSTRA Team, UMR-1153, Inserm, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Hôpital Saint Louis, Paris, France

³Aix Marseille Univ, INSERM, IRD, SESSTIM, Sciences Economiques & Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale, Marseille, France., Marseille, France

⁴ORS PACA, Observatoire régional de la santé Provence-Alpes-Côte d'Azur, Marseille, France., Marseille, France

⁵Faculté de Pharmacie, Université Paris Descartes, Paris, France

⁶Faculté de Médecine, Inserm Université Pierre et Marie Curie, U1136 - Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique (IPLESP), Paris, France

⁷Institut Pasteur, Centre National de Référence des virus influenzae (Région-Nord), Unité de Génétique Moléculaire des Virus à ARN, Paris, France

⁸Réseau des Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe (GROG), Coordination Nationale, Paris, France

⁹Faculté de Médecine Lyon Est, VirPath, EA 4610, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France

¹⁰Laboratoire de Virologie & CNR des virus influenzae (site Lyon), Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

Contributors ICMJE criteria for authorship read and met: CP, AT, TB SVDW, XD, AM, CCO, BL, CL and SC. Agree with the manuscript's results and conclusions: RF, CP, AT, TB, SVDW, XD, AM, CCO, BL, CL and SC. Designed the experiments/the study: RF, XD, SVDW, CL and SC. Analysed the data: RF, CP, CL and SC. Collected data/did experiments for the study: RF, XD, SVDW, TB, CCO, AT and CL. Enrolled patients: CCO. Wrote the first draft of the paper: RF, CL and SC. Contributed to the writing of the paper: RF, TB, SVDW, BL, CL and SC. Enrolled investigators and took part in the epidemiological surveillance which gave the go-ahead to the study: AM. Responsible for data monitoring: RF. Obtained funding: AM, TB and CL.

Funding This work was supported by a research grant from the French Ministry of Health. The sponsor was Département à la Recherche Clinique et au Développement, Assistance Publique Hôpitaux de Paris (Programme hospitalier de recherche clinique, AOM 06060 and AOM 08209). The funder had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests XD has had a conference invitation from GSK and lecture fees from Roche and Gilead. SVDW has had a conference invitation from GSK, research grant from GSK on unrelated subject, joined patent from institution with GSK on unrelated subject, travel grants for meetings from GSK, contribution to clinical trial financed by Roche, member of the advisory committee on influenza of the French Ministry of Health, is a member of ESWI, is a member of the scientific committee of the GEIG and is vice-president of the GROG network. AM has membership in the ministry of health advisory board on influenza, involvement in some epidemiological studies partially or fully granted by Roche and GSK, and travel grants from Roche for participation in scientific meetings. AM received fees from Roche, preclinical pharmacokinetic department, for a course on MONOLIX in December 2008. BL has had paid consultancy and board membership (Roche, GSK, Novartis, BioCryst, MedImmune), has had research grants from Roche and Sanofi-Pasteur, and had received travel grants and honoraria for speaking or participation at meetings (Roche, Sanofi-Pasteur).

Patient consent Obtained.

Ethics approval Ethics Committee of Ile de France 1.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data sharing statement Technical appendix, statistical code and data set available on demand to the corresponding author.

Open Access This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© Article author(s) (or their employer(s) unless otherwise stated in the text of the article) 2017. All rights reserved. No commercial use is permitted unless otherwise expressly granted.

REFERENCES

1. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, *et al.* Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD008965. CD008965.

2. Duval X, van der Werf S, Blanchon T, *et al.* Bivir Study Group. Efficacy of oseltamivir-zanamivir combination compared to each monotherapy for seasonal influenza: a randomized placebo-controlled trial. *PLoS Med* 2010;7:e1000362.
3. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, *et al.* A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:691–705.
4. WHO. Adherence to Long-term therapies: evidence for action. 2003 http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/ (accessed on Jun 2016).
5. Biomedicine SK. 'nonadherence': a bitter pill for drug trials. *Science* 2014;346:288–9.
6. Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, *et al.* Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. *Health Technol Assess* 2016;20:1–242.
7. Hernán MA, Hernández-Díaz S. Beyond the intention-to-treat in comparative effectiveness research. *Clin Trials* 2012;9:48–55.
8. Shrier I, Steele RJ, Verhagen E, *et al.* Beyond intention to treat: what is the right question? *Clin Trials* 2014;11:28–37.
9. Frangakis C, Rubin DB. Addressing complications of intention-to-treat analysis in the combined presence of all-or-none treatment-noncompliance and subsequent missing outcomes. *Biometrika* 1999;86:365–79.
10. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Stat Med* 2011;30:377–99.
11. Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. *Mice*: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw* 2011;45:1–67.
12. Kelloway JS, Wyatt RA, Adlis SA. Comparison of patients' compliance with prescribed oral and inhaled asthma medications. *Arch Intern Med* 1994;154:1349–52.
13. Cohn RC. A review of the effects of medication delivery systems on treatment adherence in children with asthma. *Curr Ther Res Clin Exp* 2003;64:34–44.
14. Rau JL. Determinants of patient adherence to an aerosol regimen. *Respir Care* 2005;50:1346–1359.
15. Latchford G, Duff A, Quinn J, *et al.* Adherence to nebulised antibiotics in cystic fibrosis. *Patient Educ Couns* 2009;75:141–4.
16. Mago R, Borra D, Mahajan R. Role of adverse effects in medication nonadherence in bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry* 2014;22:363–6.
17. Carrieri MP, Leport C, Protopopescu C, *et al.* Factors associated with nonadherence to highly active antiretroviral therapy: a 5-year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data in the treatment maintenance phase. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41:477–85.
18. Protopopescu C, Raffi F, Roux P, *et al.* Factors associated with non-adherence to long-term highly active antiretroviral therapy: a 10 year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:599–606.
19. Strong M, Burrows J, Stedman E, *et al.* Adverse drug effects following oseltamivir mass treatment and prophylaxis in a school outbreak of 2009 pandemic influenza A(H1N1) in June 2009. 15. Sheffield, United Kingdom: Euro Surveill, 2010. pii/19565.
20. Lee VJ, Yap J, Cook AR, *et al.* Oseltamivir ring prophylaxis for containment of 2009 H1N1 influenza outbreaks. *N Engl J Med* 2010;362:2166–74.
21. Anekthananon T, Pukrittayakamee S, Ratanasuwan W, *et al.* Oseltamivir and inhaled zanamivir as influenza prophylaxis in Thai health workers: a randomized, double-blind, placebo-controlled safety trial over 16 weeks. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:697–707.
22. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, *et al.* Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2015;385:1729–37.
23. Dodd S, White IR, Williamson P. Nonadherence to treatment protocol in published randomised controlled trials: a review. *Trials* 2012;13:84.
24. Panel on Handling Missing Data in clinical trials national research council of the national academies, the prevention and treatment of missing data in clinical trials., the national academies Press, 2010.
25. Liu H, Golin CE, Miller LG, *et al.* A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Ann Intern Med* 2001;134:968–77.
26. Enders CK. *Applied Missing Data analysis*. New York, 2010.
27. Ye C, Beyene J, Browne G, *et al.* Estimating treatment effects in randomised controlled trials with non-compliance: a simulation study. *BMJ Open* 2014;4:e005362.

2.3 Synthèse

Nous avons donc vu que l'adhérence est un des éléments clés de la réussite d'un traitement. Il s'agit cependant d'une notion complexe. D'importants travaux de recherche ont permis de définir un cadre d'analyse qui se décline en une taxonomie et des recommandations concernant les méthodes statistiques à mettre en œuvre pour l'étude de l'adhérence. Les représentations graphiques jouent un rôle important dans ce cadre en permettant d'aider au diagnostic de certaines situations et à une juste perception des différentes composantes de l'adhérence. Ce cadre d'analyse théorique et la mise à disposition de piluliers électroniques permettant de recueillir de façon simple des données précises sur la prise des traitements devraient permettre un développement de cette discipline. Elle viendra aider patients et médecins à identifier ces causes d'échec et à mieux maîtriser la réalisation concrète des prescriptions médicales. Son impact sur l'efficacité des traitements a également un rôle déterminant pour les ECR. La mesure de l'adhérence permet donc de contrôler un biais dans l'évaluation de l'efficacité mesurée des traitements. Cependant, s'il existe un certain nombre de publications dans ce domaine, cette dimension est souvent absente des analyses sur l'efficacité des traitements dans le cadre des ECR. Une des raisons peut être qu'à la fois la mesure de l'efficacité et à la fois la mesure de l'adhérence se heurtent fréquemment au problème des données manquantes. Ces phénomènes sont souvent liés dans les situations où la mesure de l'adhérence est la plus déterminante, les études longitudinales réalisées en ambulatoire. La présence de données manquantes impose en raison de leur proportion souvent non négligeable, la mise en place d'un traitement statistique spécifique. Ce traitement est rarement réalisé et pourtant, comme nous l'avons constaté dans notre étude, l'analyse des cas complets ou l'utilisation de méthodes d'imputation trop simples conduisent à des résultats biaisés. Dans le cadre du traitement contre la grippe saisonnière ou pandémique, nous n'avons pas retrouvé de résultats publiés qui permettent de décrire de façon précise l'adhérence au traitement. Malgré sa principale limite liée à l'outil de mesure, notre étude donne une description précise à la fois de la non-adhérence et des données manquantes dans un ECR visant à décrire l'efficacité d'un traitement antigrippal. Ce résultat doit être mis en relation avec les méta-analyses de la collaboration Cochrane qui montraient qu'aucun des essais disponibles mesurant l'efficacité de chacune des monothérapies ne disposait de l'intégralité du suivi pour les patients inclus. Elle est une nouvelle illustration de la difficulté d'initier des ECR en ambulatoire

et que ceux-ci sont quasi-systématiquement porteurs de données manquantes et de défauts d'adhérence même lorsqu'il s'agit d'un traitement de très courte durée comme celui prescrit au cours de l'essai BIVIR. Ces méta-analyses à travers leur questionnement sur la mesure de l'efficacité ont entraîné un questionnement sur les choix de santé publique concernant les recommandations d'utilisation de ces traitements. De même que pour la vaccination, on voit que ce sont des questions méthodologiques qui viennent questionner la validité des mesures de l'efficacité et qui remettent en question la généralisation de leur utilisation. Ici, c'est la non-adhérence qui apparaît comme l'un des éléments qui alimentent ce questionnement.

L'analyse de sensibilité montre que l'étude des cas complets donne des résultats assez différents de celle sur données imputées et est donc potentiellement biaisée. On retrouve que les estimations sur données imputées sont proches de celles après imputation simple des occasions manquantes comme non prises. Une interprétation de ce résultat est que les processus de non-adhérence et de génération de données manquantes ne sont pas indépendants et qu'il existe une corrélation entre le non respect du protocole de recherche lui-même (données manquantes) et le traitement prescrit (non-adhérence au traitement). Les modèles d'imputation multiple, en utilisant toute l'information disponible ont permis de modéliser ce lien. Ce résultat est cohérent avec le fait que les données manquantes et les données d'adhérence présentent un schéma de répartition similaire et qui correspond à de l'attrition.

Au cours de l'essai BIVIR, nous avons retrouvé que la principale forme de non-adhérence était l'arrêt précoce du traitement et qu'elle concernait environ 15% des patients. Les arrêts ponctuels étaient pour la plupart limités à une ou deux prises et étaient peu fréquents. Il serait utile de pouvoir disposer d'indicateurs psycho-sociaux permettant de dépister un risque de non-adhérence chez certains patients. Ces résultats doivent être complétés par d'autres mesures de l'adhérence dans le cadre d'ECR ou du soin courant qui pourraient entre autre explorer cette dimension. Par ailleurs, si des phénomènes de résistances acquises au cours du traitement (par monothérapie) ont été décrits [Poland et al., 2009], plus particulièrement chez les patients immuno-déprimés [Carr et al., 2011], l'impact potentiel de la non-adhérence sur la survenue de résistance n'a lui pas été documenté. Dans mesure où la bithérapie est présente comme pouvant prévenir la survenue de résistance au cours du traitement antigrippal [Poland et al., 2009], il serait important d'une

part d'en limiter l'importance et d'autre part d'en connaître l'impact sur la résistance. Comme dans le cas de la vaccination, il serait nécessaire de compléter ce type d'analyse par des études visant à mesurer l'impact en terme de santé publique de la non-adhérence. Nous discutons les paragraphes suivants des difficultés pour la conduite de telles études à la lumière des difficultés méthodologiques que nos résultats peuvent soulever.

Nous avons retrouvé que les patients étaient moins adhérents au traitement inhalé qu'au traitement oral. Ce résultat indique que pour certains patients la stratégie visant à combiner des thérapies pour améliorer l'activité peut être mise en échec par la non-adhérence à l'un des principes actifs. L'influence de la forme galénique sur l'adhérence a déjà été décrite, notamment au cours d'études sur le traitement chronique des patients asthmatiques. La non-adhérence des antibiotiques en nébulisation a également été rapportée chez des patients atteints de mucoviscidose. Cependant, à notre connaissance, c'est la première étude à rapporter ces résultats dans le cadre d'un traitement antigrippal aigu. Une explication fréquente de cette moindre adhérence est la difficulté d'utilisation rapportée de ce type de dispositif. Cependant, dans notre étude, seuls quelques patients ont signalé des difficultés dans l'utilisation des Diskhaler pour la délivrance du médicament inhalé, ce qui suggère que les difficultés techniques ne sont pas la principale raison de l'arrêt du traitement inhalé.

Nous avons constaté que les effets secondaires étaient la première cause d'arrêt du traitement. Cette corrélation est connue, en particulier pour les traitements psychiatriques, où l'adhésion au traitement à long terme peut être compromise par les désagréments engendrés par le traitement. Comme cela a été rapporté dans d'autres études, on sait toutefois que les patients participant à un ECR et qui éprouvent des effets secondaires désagréables sont susceptibles d'arrêter le traitement en raison de l'incertitude sur la gravité potentielle de ces effets, qui peuvent être non connus, comme c'est le cas ici pour cette association qui n'avait jamais été testée en pratique. Les revues de la littérature publiée sur l'usage des inhibiteurs de neuraminidase retrouvaient une plus grande fréquence d'effets secondaires rapportés pour l'utilisation de l'oseltamivir (des nausées, des vomissements, des maux de tête, des événements rénaux et psychiatriques) que pour celle du zanamivir. Nous avons déjà évoqué l'impact de ces effets secondaire sur la poursuite du traitement qui semble beaucoup varier en fonction du contexte pour l'oseltamivir. D'autre part, les méta-analyses réalisées par la collaboration Cochrane ont également retrouvé des

taux d'arrêt précoces similaires dans des groupes traités par oseltamivir *vs.* placebo. Il est cependant logique que la survenue d'effets secondaires soit augmentée par l'association de plusieurs molécules, ce qui a été largement documenté par le suivi des patients infectés par le VIH traités par une multi-thérapie. Au cours de l'essai BIVIR, les patients qui ont été randomisés dans le bras associant deux principes actifs ont signalé plus souvent la survenue d'effets secondaires que les patients traités par une monothérapie plus placebo.

Finalement, nous avons également constaté que les patients qui arrêtaient leur traitement à partir de la sixième prise étaient pour la plupart guéris. Ce résultat vient d'une part confirmer les peurs légitimes du prescripteur pour lequel ce phénomène est attendu et d'autre part, il vient questionner la durée recommandée de la prescription et l'intérêt de continuer le traitement alors que les symptômes ont disparu. L'un des enjeux sera de trouver un argumentaire visant à convaincre les patients de poursuivre leur traitement dans ce cas. Classiquement dans le traitement des maladies infectieuses, on craint une rechute de la maladie liée à la non éradication complète de l'agent infectieux malgré la disparition des symptômes, dans le cadre de la grippe il serait utile de mettre en place des études virologiques permettant de documenter ce phénomène. Le suivi virologique précis des patients non-adhérents au cours des ECR pourrait permettre de répondre en partie à ce besoin.

D'autre part, nos résultats conduisent à donner un éclairage nouveau sur les données de l'essai et les résultats de l'analyse princeps. L'association entre données manquantes, non-adhérence et bras de traitement comprenant deux principes actifs vient interroger ces résultats. Nous avons de plus vérifié que le fait d'avoir des données manquantes (indépendamment de l'adhérence) était associé au bras de traitement. Nous discutons dans le paragraphe suivant de la question de l'utilisation possible de ces résultats dans le cadre de la mesure de l'efficacité de la bithérapie en détaillant les questions méthodologiques liés à l'utilisation d'une méthode d'imputation.

2.4 Conclusion

Nous avons vu dans que la non-adhérence est relativement élevée pour un traitement antigrippal court prescrit dans le cadre de la grippe saisonnière en particulier le nombre d'arrêt précoce. Beaucoup de ces arrêts précoces surviennent chez des patients guéris, il

pourrait être intéressant sachant ce résultats de documenter l'intérêt de la poursuite du traitement après la disparition des symptômes. Notre étude au sein d'un ECT nous a conduit à nous questionner sur l'impact de la non-adhérence dans l'évaluation de l'efficacité de ces traitements. Pour compléter ces analyses, il serait également important de connaître son impact sur la survenue de résistance aux antiviraux ce qui n'a à notre connaissance pas été rapporté dans le cadre d'essais thérapeutiques. Nous avons décrit le lien fort qui existait entre non-adhérence et données manquantes dans ce type d'essai, lien que la modélisation par imputation multiple que nous avons utilisée a permis de retrouver. Ces résultats font écho à une abondante littérature aujourd'hui critique vis à vis des études qui ont été réalisées pour mesurer l'efficacité des inhibiteurs de neuraminidase et pour lesquelles il est fait de nombreux reproches méthodologiques, dont celui que tous les essais ont des données manquantes. Cependant, la notion d'adhérence n'est par contre, elle, que très peu abordée dans ces essais et méta-analyses. Les résultats de nos travaux sur les données de l'essai BIVIR sont une illustration de ce qui peut être réalisé pour décrire la non-adhérence sur l'ensemble des patients inclus malgré la présence de données manquantes. L'utilisation possible de cette mesure issue du processus d'imputation multiple pour estimer l'impact de l'adhérence sur l'efficacité du traitement est une perspective de ce travail.

2.5 Perspectives

Ce travail a conduit à discuter les méthodes de traitement des données manquantes dans le cadre des ECR, mais au sens plus large dans le cadre d'études épidémiologiques longitudinales. Le choix de l'imputation multiple pour le traitement des données manquantes peut-être questionné par les définitions que nous avons données dans les paragraphes précédents. Si le caractère longitudinal des données et le fait que beaucoup de données étaient disponibles rendaient possible un mécanisme MAR, à l'inverse, cette hypothèse était fragilisée par le fait que les valeurs manquantes (ici l'adhérence) étaient fortement liées au fait d'être manquant. Il était probable que les patients ayant arrêté leur suivi aient également arrêté leur traitement. Donc, il est possible qu'un mécanisme MNAR soit finalement plus adapté pour décrire le mécanisme de manquement des données sur l'adhérence. Selon cette hypothèse, la distribution des données manquantes serait différente de celles des

données disponibles. Une méthode permettant de modéliser ces différences entre les deux distributions doit être choisie si l'on veut inclure dans l'analyse les patients dont les données sont manquantes. Cependant, une autre caractéristique de nos données était d'avoir des mesures incomplètes également pour un certain nombre de covariables. Dans un cas semblable, les méthodes d'imputation permettent de répondre à la problématique de façon simple et efficace. Les méthodes à base de modèles de sélection ou des modèles joints n'offrent pas cette possibilité. Un travail dont l'objectif serait de fusionner les modèles de sélection et l'imputation multiple semble pour cette raison prometteur.

Pour aller plus loin, en complément de l'étude de l'adhérence proprement dite, on pourrait, dans le cadre de l'essai BIVIR, conduire des analyses complémentaires sur la mesure de l'efficacité de la bi-thérapie qui tiennent compte des données manquantes. Pour conduire des analyses avec des méthodes d'imputation multiple, il serait nécessaire de savoir s'il existe suffisamment de données disponibles sur l'évolution des symptômes - la mesure de l'efficacité - chez les patients non-adhérents. En effet ces données permettraient de modéliser l'évolution des symptômes également chez les patients manquants, dont la plupart devraient logiquement être non-adhérents. Même si l'information n'est pas disponible pour l'ensemble de ces patients (il existe des patients manquants), le fait de disposer d'une partie de cette information permettra d'utiliser les méthodes d'imputation. L'intérêt de pouvoir disposer de ces données renforce le postulat que même en cas d'arrêt du traitement dans un ECR il est particulièrement important de pouvoir suivre les patients jusqu'à la fin de la période de suivi.

Ces données, en complément de leur rôle dans l'étude de l'efficacité, permettraient donc d'aider à décrire l'impact de la non-adhérence sur l'efficacité. Dans l'essai BIVIR, sachant la description du profil clinique des patients au moment de l'arrêt précoce du traitement, on peut distinguer deux types de patients. On trouvera d'une part ceux ayant arrêté précocement leur traitement en raison d'une diminution ou une disparition des symptômes de la grippe avant la fin des cinq jours de la prescription et dont l'arrêt les expose à une rechute diagnostiquée par une ré-ascension du score des symptômes. D'autre part, on retrouve les patients ayant arrêté précocement le traitement alors que leur score de symptômes restait élevé, par exemple pour cause d'effets secondaires, et chez lesquels l'arrêt du traitement expose à une durée de guérison plus longue que les patients sous traitement. Ceci est d'autant plus vrai que le traitement a été arrêté tôt.

Pour décrire de façon précise l'évolution de ces deux catégories de patients non exposés en partie au traitement, il sera nécessaire de disposer de cas observables. Alors l'un des bénéfices attendus d'études complémentaires comme la notre, pourrait être d'évaluer la pertinence de la durée de la prescription. Dans le cadre de la grippe où la durée des symptômes est courte, le choix d'une durée de traitement de cinq jours repose en grande partie sur des données empiriques. L'analyse de données complètes d'essais comme l'essai BIVIR pourrait permettre d'éclairer le choix d'une durée de traitement optimale, et en particulier de savoir si la poursuite du traitement après la disparition des symptômes est nécessaire.

Si les données de suivi des patients non-adhérents ne sont pas disponibles, le mécanisme de manquement est donc MNAR : le fait d'être manquant signe l'appartenance à une sous-population aux propriétés particulières au sein de laquelle la distribution des variables étudiées - ici adhérence et intensité des symptômes - ne peut pas être connue car non présente dans l'échantillon des patients ayant des données complètes. Dans ce cas particulier, même si on sait que les distributions des cas complets et des cas manquants sont différentes et entre autres la conséquence du lien entre données manquantes et non-adhérence, il est périlleux de faire des hypothèses sur la distribution du critère de jugement dans la sous-population des patients manquants. Dans ce cas on se trouve dans une impasse pour mener à bien des analyses permettant d'inclure les patients ayant des données manquantes. Ce risque reste fréquemment rencontré dans les ECR menés sur des traitements ambulatoires, et il doit donc être pris en compte à toutes les étapes de la conduite des ECR. Les efforts des investigateurs doivent avoir pour objectif de recueillir le maximum de données au long du suivi et ce malgré les possibles défauts d'adhérence au traitement ou au protocole. Le développement de nouvelles interactions sur des supports désormais du quotidien (mail, smartphone, ...) peuvent offrir un espoir de résoudre les difficultés liées à ce recueil de données complexes. Ces données permettront de mesurer plus précisément l'impact de la non-adhérence sur l'efficacité des traitements et au final d'aider à la mise en place des mesures spécifiques pour en limiter l'impact après la phase d'évaluation. Parmi ces mesures, une meilleure prise en compte de cette dimension dans le suivi des patients pourra également bénéficier des progrès techniques par exemple au travers le développement de l'utilisation de piluliers électroniques.

Conclusion générale

Ce travail de thèse s'est intéressé à l'adhérence aux traitements préventifs (acceptabilité de la vaccination) et curatifs (adhérence aux antiviraux) dans le cadre de la grippe. Nous avons vu que le suivi des recommandations médicales pour ces traitements dépendait en premier lieu de l'évaluation de leurs propriétés intrinsèques (leur efficacité et l'incidence des effets secondaires au cours de leur utilisation). Ces propriétés mises en parallèle avec la gravité de la maladie, constituent les éléments d'une balance bénéfique/risque qui détermine le choix des décideurs et des patients. La mesure de l'efficacité et des effets secondaires est réalisée au travers d'études cliniques dont les résultats permettent d'étayer une représentation de ces dimensions que nous avons appelé la perception de l'efficacité et du risque d'effets secondaires, qui sera plutôt quantitative pour les médecins et les décideurs et plutôt qualitative pour les patients. En complément de ces composantes intrinsèques, des éléments externes liés aux patients et à d'autres caractéristiques du traitement (prix, mode d'administration,...) jouent également un rôle dans l'adhérence. Si le cadre d'analyse est commun, l'expression de ces différents déterminants pour l'étude de l'adhérence est néanmoins très différente entre traitements préventifs et curatifs. L'épisode de grippe pandémique a constitué une expérience au cours de laquelle les comportements décrits pour la grippe saisonnière ont été exacerbés par le contexte d'incertitude. Il a été l'occasion d'étudier l'expression de ces comportements d'adhérence ou de rejet et de mesurer l'impact de leurs déterminants. Comme nous l'avons vu cet épisode a également été l'occasion de remettre en question des éléments considérés comme acquis sur les caractéristiques intrinsèques de ces traitements en particulier pour l'évaluation de l'efficacité des antiviraux pour laquelle l'étude de l'adhérence permet d'éclairer certains enjeux méthodologiques.

Le premier aspect presque caricatural de l'expression d'une balance bénéfique/risque pour la vaccination antigrippale a été l'impact de la perception de la gravité de la maladie lié au virus 2009(H1N1)pdm09 sur l'acceptabilité de la vaccination pandémique. Deux

exemples que nous avons cités permettent de mesurer ce très fort impact: 1) les intentions de vaccination exprimées avant la vague pandémique en France en période d'incertitude sur la maladie étaient très élevées, jusqu'à 60% des personnes interrogées au cours d'une enquête réalisée en Juillet 2009, alors qu'après l'ouverture de la vaccination et la publication de données rassurantes sur la gravité de l'épidémie, seuls 7,9% des français ont concrétisé ces intentions, avec un nombre de vaccinés très faible chez les adultes non à risque qui était le groupe cible le plus nombreux pour cette vaccination; 2) le décalage entre la recommandation de vaccination des médecins généralistes chez les adultes à risque et non à risque que nous avons retrouvé dans une étude menée par le DRESS et l'UMR 912 qui traduit bien l'impact de l'appréciation du risque dans la recommandation de cette vaccination. D'autre part, l'épisode pandémique a été l'occasion de la mise en place d'un important dispositif de pharmacovigilance dont les résultats ont mis en évidence un décalage fort entre risques d'effets secondaires perçus et risques d'effets secondaires mesurés de la vaccination pandémique. En effet, les études menées au cours et après la pandémie auprès des patients et des médecins ont montré de façon précise l'impact négatif de la perception des effets secondaires sur l'acceptabilité de la vaccination pandémique. A l'inverse les données épidémiologiques ont confirmé le nombre quasi nul d'effets secondaires graves qui étaient représentés essentiellement par la survenue de cas exceptionnels de narcolepsie imputables aux vaccins. Ces éléments de surveillance sont rassurants vis-à-vis de ces vaccins mais ils n'ont pas conduit à améliorer la perception du risque d'effets secondaires de cette vaccination traduisant le décalage entre les mesures épidémiologiques et les perceptions de la dangerosité. Les observateurs des comportements vaccinaux ont même observé que la défiance vis-à-vis de la vaccination en général n'a jamais été aussi élevée après la pandémie et ce malgré ces données rassurantes sur la sécurité du vaccin pandémique. Un travail de fond guidé par les données scientifiques doit donc être mené auprès des populations cibles des différents vaccins afin de combler ce décalage entre données mesurées et perception des risques. Cependant, ce travail est rendu difficile par la défiance qui semble s'exprimer vis à vis des pouvoirs publics sur cette question dans la population mais également la communauté médicale. En ce qui concerne la grippe, nous avons vu la place déterminante du médecin traitant qui joue un rôle d'explication et de conseil pour décrire des résultats scientifiques qui sont aujourd'hui aussi discutés dans les médias grands publics. Certains médecins pensent même qu'une meilleure information de leurs

patients permet d'avoir avec eux une discussion plus juste sur les différents aspects de cette balance bénéfice/risque.

A l'inverse en ce qui concerne les antiviraux, la perception des effets secondaires des antiviraux n'est pas un frein à leur utilisation et leur efficacité était reconnue ce qui a conduit dans un contexte d'incertitude à une provision et une consommation massive de ces traitements au cours de la pandémie. Cette consommation dans un contexte de gravité modérée de la pandémie, a pu néanmoins questionner et certains Etats ont souhaité mettre en place des études plus approfondies sur la mesure de leur efficacité. Celles-ci ont conduit à revoir les études antérieures et à exploiter les données de suivi disponibles dans le cadre du suivi de la pandémie et à remettre en question l'impact clinique en particulier pour prévenir et traiter les formes grave [Heneghan et al., 2016].

Notre travail nous a également conduit à nous pencher sur la question de la mesure de l'efficacité des traitements préventifs et curatifs, en particulier avant la pandémie et avec un regard particulier sur l'adhérence. Nous avons été surpris de constater dans le cadre de la grippe qui donne lieu à une intense activité de recherche que la question de la mesure d'une efficacité théorique reste encore aujourd'hui un vrai défi en termes épidémiologiques à la fois pour la vaccination et pour les antiviraux.

Dans le cas de la vaccination antigrippale, il n'existe en fait pas d'étude disponible répondant aux standards de l'essai clinique randomisé et donc les données permettant de mesurer l'efficacité de la vaccination contre la grippe saisonnière, notamment en termes de santé publique, sont incomplètes. Des mesures indirectes biologiques et de suivi épidémiologique sont néanmoins utilisées pour rendre compte de l'efficacité du vaccin antigrippal. Ces mesures montrent que l'efficacité change tous les ans en fonction de la composition du vaccin [Kissling et al., 2016] et qu'elle est parfois modérée en particulier chez les personnes âgées [Bonmarin et al., 2015; Haut Conseil de la Santé Publique, 2014]. Cependant de grandes méta-analyses ont souligné les risques de biais liés à ces différentes évaluations, ce qui rend une juste appréciation de l'efficacité réelle de la vaccination aujourd'hui encore très difficile [Demicheli et al., 2014].

Dans le cadre des traitements médicamenteux, notre étude de l'adhérence au cours d'un essai thérapeutique visant à mesurer l'efficacité d'une bithérapie a mis en évidence des biais potentiels qui sont quasi systématiques dans ce type d'essais : la non-adhérence et les données manquantes. Ces deux réalités sont très certainement fortement liées l'une

à l'autre, car dans de très nombreux cas la présence de données manquantes peut être associée à un arrêt du traitement de l'essai. La non-adhérence au cours d'un essai aura des conséquences sur la mesure de l'efficacité et on peut souligner la dépendance entre efficacité et adhérence, ou l'une influence l'autre et inversement ce qui peut complexifier la description relative de l'une vis à vis de l'autre. Quoiqu'il en soit dans le cadre de l'évaluation et de l'essai thérapeutique, la non-adhérence peut être compensée par l'application de méthodes statistiques adaptées dans l'objectif de réduire et maîtriser les biais. L'observation précise des patients non-adhérents peut même permettre de documenter l'impact clinique de la non-adhérence sur l'efficacité. Cependant dans les faits, un arrêt du traitement s'accompagne très fréquemment d'un arrêt du suivi organisé dans le cadre de l'essai et conduit à une situation où les données sont manquantes. Des méthodes spécifiques de traitement des données manquantes pourraient être appliquées. Dans notre étude descriptive de l'adhérence aux traitements antiviraux, nous avons utilisé des méthodes d'imputations multiples qui reposent sur une modélisation statistique des données manquantes à partir des cas complets. Cependant, si la quantité de patients non-adhérents et manquants est trop importante, et si le nombre de patients non-adhérents et non manquants est trop faible, il devient impossible d'appliquer ces méthodes de modélisation, la quantité de données disponibles étant insuffisante. De nouveau pour les traitements antiviraux des métaanalyses ont souligné que des biais tels que ceux décrits ci-dessus rendaient difficile la juste appréciation de leur efficacité.

Les nouvelles méthodes de recueil et d'analyse de données qui transforment aujourd'hui la recherche biomédicale et qui concerne par exemple le recueil systématique des données de soins courant, ou l'utilisation d'objets connectés dédiés à la santé, pourront certainement permettre d'améliorer l'estimation à la fois de l'efficacité et de l'impact clinique des traitements. En particulier une meilleure documentation de l'adhérence selon un référentiel partagé auquel des méthodes d'analyse des données par modélisation seraient appliquées pourraient permettre de mieux tenir compte de cette réalité quasi constante dans les études conduites sur des traitements ambulatoires. Ainsi, nous pouvons espérer que l'amélioration de nos connaissances sur les caractéristiques intrinsèques de ces traitements continue à éclairer les liens forts qui unissent adhérence et efficacité, que ce soit dans le cadre des essais que comme dans le cadre du suivi post mise sur le marché des antiviraux et des vaccins.

Bibliographie

- Abramson, Z. H. et Levi, O. (2008). Is performance of influenza vaccination in the elderly related to treating physician's self immunization and other physician characteristics? *Prev Med*, 47(5):550–553.
- Allam, M. F. (2009). Influenza A (H1N1) pandemic: true or false alarm. *J Epidemiol Community Health*, 63(10):862.
- Anekthananon, T., Pukritayakamee, S., Ratanasuwan, W., Jittamala, P., Werarak, P., Charunwatthana, P., Suwanagool, S., Lawpoolsri, S., Stepniewska, K., Sapchookul, P., Puthavathana, P., Fukuda, C., Lindegardh, N., Tarning, J., White, N. J., Day, N., et Taylor, W. R. J. (2013). Oseltamivir and inhaled zanamivir as influenza prophylaxis in thai health workers: a randomized, double-blind, placebo-controlled safety trial over 16 weeks. *J Antimicrob Chemother*, 68(3):697–707.
- Apiñaniz, A., López-Picado, A., Miranda-Serrano, E., Latorre, A., Cobos, R., Parraza-Díez, N., Amezua, P., Martínez-Cengotitabengoa, M., et Aizpuru, F. (2010). Population-based cross sectional study about vaccine acceptability and perception of the severity of A/H1N1 influenza: opinion of the general population and health professionals. *Gac Sanit*, 24(4):314–320.
- Assemblée nationale (2010a). Rapport fait au nom de la commission d'enquête sur la manière dont a été programmée, expliquée et gérée la campagne de vaccination contre la grippe A(H1N1).
- Assemblée nationale (2010b). Rapport sur la gestoin des pandémie : H1N1, et si c'était à refaire?
- Baron, G., De Wals, P., et Milord, F. (2011). Vaccination practices of quebec family physicians. influenza vaccination status and professional practices for influenza vaccination. *Can Fam Physician*, 47:2261–2266.
- Baron, R. M. et Kenny, D. A. (1986). The moderator-mediator variable distinction in

- social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol*, 51(6):1173–1182.
- Bellamy, V. et Beaumel, C. (2016). Bilan démographique 2015. *Insee Première*, (1581).
- Bish, A., Yardley, L., Nicoll, A., et Michie, S. (2012). Factors associated with uptake of vaccination against pandemic influenza: a systematic review. *Vaccine*, 29(38):6472–6484.
- Björkman, I. et Sanner, M. A. (2013). The Swedish A(H1N1) vaccination campaign—why did not all Swedes take the vaccination? *Health Policy*, 109(1).
- Blank, P., Schwenkglenks, M., et Szucs, T. (2008). Influenza vaccination coverage rates in five european countries during season 2006/07 and trends over six consecutive seasons. *BMC Public Health*, 8(1):272.
- Blaschke, T. F., Osterberg, L., Vrijens, B., et Urquhart, J. (2012). Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 52:275–301.
- Bonmarin, I. (2015). Surveillance de la grippe en france métropolitaine. saison 2014-2015. *BEH*, 32(33).
- Bonmarin, I., Belchior, E., et Levy-Bruhl, D. (2015). Impact de la vaccination contre la grippe saisonnière sur la mortalité des personnes âgées en france, de novembre 2000 à avril 2009. *BEH*, 33(32).
- Bovier, P. A., Chamot, E., Bouvier Gallacchi, M., et Loutan, L. (2001). Importance of patients' perceptions and general practitioners' recommendations in understanding missed opportunities for immunisations in swiss adults. *Vaccine*, 19(32):4760–4767.
- Boyeau, C., Tanguy, M., Pean, S., Delhumeau, A., et Fanello, S. (2011). Couverture vaccinale antigrippale saisonnière et pandémique (H1N1) 2009 : étude auprès du personnel du chu dAngers. *Santé Publique*, 23(1):19–29.
- Brien, S., Kwong, J. C., et Buckeridge, D. L. (2012). The determinants of 2009 pandemic A/H1N1 influenza vaccination: a systematic review. *Vaccine*, 30(7):1255–1264.
- Burnier, M., Schneider, M. P., Chioloro, A., Stubi, C. L., et Brunner, H. R. (2001). Electronic compliance monitoring in resistant hypertension: the basis for rational therapeutic decisions. *J. Hypertens.*, 19(2):335–341.
- Canning, H. S., Phillips, J., et Allsup, S. (2005). Health care worker beliefs about in-

- influenza vaccine and reasons for non-vaccination—a cross-sectional survey. *J Clin Nurs*, 14(8):922–925.
- Carr, S., Ilyushina, N. A., Franks, J., Adderson, E. E., Caniza, M., Govorkova, E. A., et Webster, R. G. (2011). Oseltamivir resistant influenza a and b viruses pre- and post antiviral therapy in children and young adults with cancer. 30(4):284–288.
- Carrat, F., Sahler, C., Rogez, S., Leruez-Ville, M., Freymuth, F., Le Gales, C., Bungener, M., Housset, B., Nicolas, M., et Rouzioux, C. (2002). Influenza burden of illness: estimates from a national prospective survey of household contacts in france. *Arch. Intern. Med*, 162(16):1842–1848.
- Center for Disease Control and Prevention (2010). Interim results: state-specific influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccination coverage - United States, October 2009-January 2010. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 59(12):363–368.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2013). Estimated influenza illnesses and hospitalizations averted by influenza vaccination - united states, 2012-13 influenza season. 62:997–1000.
- Chor, J. S. Y., Ngai, K. L. K., Goggins, W. B., Wong, M. C. S., Wong, S. Y. S., Lee, N., Leung, T.-f., Rainer, T. H., Griffiths, S., et Chan, P. K. S. (2009). Willingness of hong kong healthcare workers to accept pre-pandemic influenza vaccination at different WHO alert levels: two questionnaire surveys. *BMJ*, 339:b3391.
- Christini, A. B., Shutt, K. A., et Byers, K. E. (2007). Influenza vaccination rates and motivators among healthcare worker groups. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 28(2):171–177.
- Cohen, J. M., Mosnier, A., Daviaud, I., et Grog, I. (2007). Combien coûte la grippe?
- Collange, F., Feessard, L., Verger, P., Josancy, F., Sebbah, R., Gautier, A., Jestin, C., Agamaliev, E., Mikol, F., Floret, D., Launay, O., Pulcini, C., et Ronnaux-Baron, A.-S. (2015). Vaccinations: attitudes et pratiques des médecins généralistes. *Etudes et Résultats*, (910).
- Council, N. R. (2010). The prevention and treatment of missing data in clinical trials.
- Cummings, K. M., Jette, A. M., Brock, B. M., et Haefner, D. P. (1979). Psychosocial determinants of immunization behavior in a swine influenza campaign. *Med Care*, 17(6):639.
- d’Alessandro, E., Hubert, D., Launay, O., Bassinet, L., Lortholary, O., Jaffre, Y., et

- Sermet-Gaudelus, I. (2012). Determinants of refusal of A/H1N1 pandemic vaccination in a high risk population: a qualitative approach. *PLoS ONE*, 7(4):e34054.
- Davis, M. M., McMahon, S. R., Santoli, J. M., Schwartz, B., et Clark, S. J. (2002). A national survey of physician practices regarding influenza vaccine. 17(9):670–676.
- Demicheli, V., Jefferson, T., Al-Ansary, L. A., Ferroni, E., Rivetti, A., et Di Pietrantonj, C. (2014). Vaccines for preventing influenza in healthy adults. 30(3):CD001269.
- Dobson, J., Whitley, R. J., Pocock, S., et Monto, A. S. (2015). Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, 385(9979):1729–1737.
- Doshi, P. (2009). Neuraminidase inhibitors—the story behind the cochrane review. *BMJ*, 339:b5164.
- Doshi, P., Heneghan, C., et Jefferson, T. (2015). Oseltamivir for influenza. *Lancet*, 386(9999):1134–1135.
- Dubé, E., Fannie, D., Vladimir, G., Julie, B. A., Chantal, S., France, L., François, B. D., Shelly, M., Ian, G., et Nicole, B. (2011). A(H1N1) pandemic influenza and its prevention by vaccination: paediatricians’ opinions before and after the beginning of the vaccination campaign. *BMC Public Health*, 11:128.
- Dubé, E., Gilca, V., Sauvageau, C., Boulianne, N., Boucher, F. D., Bettinger, J. A., McNeil, S., Gemmill, I., Lavoie, F., et Ouakki, M. (2010). Canadian family physicians’ and paediatricians’ knowledge, attitudes and practices regarding A(H1N1) pandemic vaccine. *BMC Res Notes*, 3:102.
- Duval, X., van der Werf, S., Blanchon, T., Mosnier, A., Bouscambert-Duchamp, M., Tibi, A., Enouf, V., Charlois-Ou, C., Vincent, C., Andreoletti, L., Tubach, F., Lina, B., Mentré, F., et Leport, C. (2010). Efficacy of oseltamivir-zanamivir combination compared to each monotherapy for seasonal influenza: a randomized placebo-controlled trial. *PLoS Med.*, 7(11):e1000362.
- Ebell, M. H., Call, M., et Shinholser, J. (2013). Effectiveness of oseltamivir in adults: a meta-analysis of published and unpublished clinical trials. *Fam Pract*, 30(2):125–133.
- Efron, B. et Feldman, D. (1991). Compliance as an explanatory variable in clinical trials. *Journal of the American Statistical Association*, 86(413):9–17.
- Egleston, B. L., Cropsey, K. L., Lazev, A. B., et Heckman, C. J. (2010). A tutorial

- on principal stratification-based sensitivity analysis: application to smoking cessation studies. *Clin Trials*, 7(3):286–298.
- El Alili, M., Vrijens, B., Demonceau, J., Evers, S. M., et Hiligsmann, M. (2016). A scoping review of studies comparing the medication event monitoring system (MEMS) with alternative methods for measuring medication adherence. *Br J Clin Pharmacol*, 82(1):268–279.
- Enders, C. K. et Bandalos, D. L. (2001). The relative performance of full information maximum likelihood estimation for missing data in structural equation models. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*, 8(3):430–457.
- Esteves-Jaramillo, A., Omer, S. B., Gonzalez-Diaz, E., Salmon, D. A., Hixson, B., Navarro, F., Kawa-Karasik, S., Frew, P., Morfin-Otero, R., Rodriguez-Noriega, E., Ramirez, Y., Rosas, A., Acosta, E., Varela-Badillo, V., et Del Rio, C. (2009). Acceptance of a vaccine against novel influenza a (h1n1) virus among health care workers in two major cities in mexico. *Arch. Med. Res*, 40(8):705–711.
- European Commission (1999). A guideline on fast track procedure for human influenza vaccines.
- Ferguson, C. D., Ferguson, T. E., Golledge, J., et McBride, W. J. H. (2010). Pandemic influenza vaccination: will the health care system take its own medicine? *Aust J Rural Health*, 18(4):137–142.
- Fireman, B., Lee, J., Lewis, N., Bembom, O., van der Laan, M., et Baxter, R. (2009). Influenza vaccination and mortality: differentiating vaccine effects from bias. *Am. J. Epidemiol.*, 170(5):650–656.
- Frank, E. et Kunovich-Frieze, T. (1995). Physicians’ prevention counseling behaviors: current status and future directions. *Prev Med*, 24(6):543–545.
- Frank, E., Rothenberg, R., Lewis, C., et Belodoff, B. F. (2000). Correlates of physicians’ prevention-related practices. findings from the women physicians’ health study. *Arch Fam Med*, 9(4):359–367.
- Garber, M. C., Nau, D. P., Erickson, S. R., Aikens, J. E., et Lawrence, J. B. (2004). The concordance of self-report with other measures of medication adherence: a summary of the literature. *Med Care*, 42(7):649–652.
- Gartlehner, G., RA, H., et D, N. (2006). Criteria for distinguishing effectiveness from efficacy trials in systematic reviews.

- Gautier, A., Jestin, C., et Beck, F. (2013). Vaccination : baisse de l'adhésion de la population et rôle clé des professionnels de santé. *La santé en action*, (423).
- Gravel, J., Opatrny, L., et Shapiro, S. (2007). The intention-to-treat approach in randomized controlled trials: are authors saying what they do and doing what they say? *Clin Trials*, 4(4):350–356.
- Guthmann, J. P., Bone, A., Nicolau, J., et Lévy-Bruhl, D. (2010). Insuffisance de couverture vaccinale grippale A(H1N1)2009 en population générale et dans les groupes à risque durant la pandémie 2009-2010 en France. *BEHWeb*, (3).
- Hanquet, G., Van Damme, P., Brasseur, D., De Cuyper, X., Gregor, S., Holmberg, M., Martin, R., Molnár, Z., Pompa, M. G., Snacken, R., van der Sande, M., Van Ranst, M., Wirtz, A., et Neels, P. (2011). Lessons learnt from pandemic a(h1n1) 2009 influenza vaccination. highlights of a european workshop in brussels (22 march 2010). *Vaccine*, 29(3):370–377.
- Haut Conseil de la Santé Publique (2014). Vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes âgées et les professionnels de santé.
- Haut Conseil de la Santé Publique (2015). Avis du haut conseil de santé publique relatif à la priorisation de l'utilisation des antiviraux en situation d'épidémie de grippe saisonnière.
- Hayward, A. (2009). Influenza A (H1N1) pandemic: true or false alarm. *J Epidemiol Community Health*, 63(10):775–776.
- Heckman, J. (1979). Sample selection bias as a specification error. *Econometrica*, 47(1):153–161.
- Heggenhougen, K. (1987). *Acceptability of childhood immunization: Social science perspectives: a review and annotated bibliography*. Evaluation and Planning Centre for Health Care, London School of Hygiene and Tropical Medicine.
- Heneghan, C. J., Onakpoya, I., Jones, M. A., Doshi, P., Del Mar, C. B., Hama, R., Thompson, M. J., Spencer, E. A., Mahtani, K. R., Nunan, D., Howick, J., et Jefferson, T. (2016). Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. *Health Technol Assess*, 20(42):1–242.
- Hernán, M. A. et Hernández-Díaz, S. (2012). Beyond the intention-to-treat in comparative effectiveness research. *Clin Trials*, 9(1):48–55.

- Hershey, C. O. et Karuza, J. (1997). Delivery of vaccines to adults: correlations with physician knowledge and patient variables. *Am J Med Qual*, 12(3):143–150.
- Hofmann, F., Ferracin, C., Marsh, G., et Dumas, R. (2006). Influenza vaccination of healthcare workers: a literature review of attitudes and beliefs. *Infection*, 34(3):142–147.
- Hollmeyer, H. G., Hayden, F., Poland, G., et Buchholz, U. (2009). Influenza vaccination of health care workers in hospitals—a review of studies on attitudes and predictors. *Vaccine*, 27(30):3935–3944.
- Hugen, P. W. H., Langebeek, N., Burger, D. M., Zomer, B., van Leusen, R., Schuurman, R., Koopmans, P. P., et Hekster, Y. A. (2002). Assessment of adherence to HIV protease inhibitors: comparison and combination of various methods, including MEMS (electronic monitoring), patient and nurse report, and therapeutic drug monitoring. 30(3):324–334.
- Hurel, S. (2016). Rapport sur la politique vaccinale.
- Inoue, Y. et Matsui, K. (2011). Physicians’ recommendations to their patients concerning a novel pandemic vaccine: a cross-sectional survey of the 2009 influenza A/H1N1 pandemic in japan. *Environ Health Prev Med*, 16(5):320–326.
- Institut national de prévention et éducation pour la santé (2006). Enquête Nicolle 2006. Connaissances, attitudes et comportements face au risque infectieux.
- Jefferson, T., Jones, M., Doshi, P., Spencer, E. A., Onakpoya, I., et Heneghan, C. J. (2014). Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ*, 348:g2545.
- Jones, M., Hama, R., et Mar, C. D. (2015). Oseltamivir for influenza. *Lancet*, 386(9999):1133–1134.
- Kaboli, F., Astrakianakis, G., Li, G., Guzman, J., Donovan, T., et Naus, M. (2010). Influenza vaccination and intention to receive the pandemic H1N1 influenza vaccine among healthcare workers of british columbia, canada: a cross-sectional study. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 31(10):1017–1024.
- Kahn, J. A., Cooper, H. P., Vadaparampil, S. T., Pence, B. C., Weinberg, A. D., LoCoco, S. J., et Rosenthal, S. L. (2009). Human papillomavirus vaccine recommendations and agreement with mandated human papillomavirus vaccination for 11-to-12-year-

- old girls: a statewide survey of texas physicians. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*, 18(8):2325–2332.
- Kempe, A., Hurley, L., Stokley, S., Daley, M. F., Crane, L. A., Beaty, B. L., Dickinson, L. M., Babbel, C., Barrow, J., et Steiner, J. F. (2008). Pneumococcal vaccination in general internal medicine practice: current practice and future possibilities. *J Gen Intern Med*, 23(12):2010–2013.
- Kissling, E., Nunes, B., Robertson, C., Valenciano, M., Reuss, A., Larrauri, A., Cohen, J. M., Oroszi, B., Rizzo, C., Machado, A., Pitigoi, D., Domegan, L., Paradowska-Stankiewicz, I., Buchholz, U., Gherasim, A., Daviaud, I., Horváth, J. K., Bella, A., Lupulescu, E., O'Donnell, J., Korczyńska, M., Moren, A., et I-MOVE case-control study team (2016). I-MOVE multicentre case-control study 2010/11 to 2014/15: Is there within-season waning of influenza type/subtype vaccine effectiveness with increasing time since vaccination? 21(16):CD001269.
- Kissling, E., Valenciano, M., Falcao, J., Larrauri, A., Widgren, K., Pitigoi, D., Oroszi, B., Nunes, B., Savulescu, C., Mazick, A., Lupulescu, E., Ciancio, B., et Moren, A. (2009). "i-MOVE" towards monitoring seasonal and pandemic influenza vaccine effectiveness: lessons learnt from a pilot multi-centric case-control study in europe, 2008-9. *Euro Surveill.*, 14(44).
- Kostova, D., Reed, C., Finelli, L., Cheng, P.-Y., Gargiullo, P. M., Shay, D. K., Singleton, J. A., Meltzer, M. I., Lu, P.-j., et Bresee, J. S. (2013). Influenza illness and hospitalizations averted by influenza vaccination in the united states, 2005-2011. 8.
- Kwong, E. W.-y., Lam, I. O.-y., et Chan, T. M.-F. (2009). What factors affect influenza vaccine uptake among community-dwelling older chinese people in hong kong general outpatient clinics? *J Clin Nurs*, 18(7):960–971.
- La Torre, G., Di Thiene, D., Cadeddu, C., Ricciardi, W., et Boccia, A. (2009). Behaviours regarding preventive measures against pandemic h1n1 influenza among italian healthcare workers, october 2009. *Euro Surveill*, 14(49).
- Larson, H. J., de Figueiredo, A., Xiahong, Z., Schulz, W. S., Verger, P., Johnston, I. G., Cook, A. R., et Jones, N. S. (2016). The state of vaccine confidence 2016: Global insights through a 67-country survey. *EBioMedicine*.
- LaVela, S. L., Smith, B., Weaver, F. M., Legro, M. W., Goldstein, B., et Nichol, K. (2004). Attitudes and practices regarding influenza vaccination among healthcare workers pro-

- viding services to individuals with spinal cord injuries and disorders. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 25(11):933–940.
- Lee, V. J., Yap, J., Cook, A. R., Chen, M. I., Tay, J. K., Tan, B. H., Loh, J. P., Chew, S. W., Koh, W. H., Lin, R., Cui, L., Lee, C. W. H., Sung, W.-K., Wong, C. W., Hibberd, M. L., Kang, W. L., Seet, B., et Tambyah, P. A. (2010). Oseltamivir ring prophylaxis for containment of 2009 H1N1 influenza outbreaks. *N. Engl. J. Med.*, 362(23):2166–2174.
- Lee, Y.-K., Kwon, Y., Kim, D.-W., Song, K. M., Cho, H., Kim, C.-H., Go, U.-Y., Bae, G.-R., et Lee, J.-K. (2012). 2009-2010 novel influenza A (H1N1) vaccination coverage in the Republic of Korea. *Am J Infect Control*, 40(5):481–483.
- Lemaitre, M., Carrat, F., Rey, G., Miller, M., Simonsen, L., et Viboud, C. (2012). Mortality burden of the 2009 a/h1n1 influenza pandemic in france: comparison to seasonal influenza and the a/h3n2 pandemic. *PLoS ONE*, 7(9):e45051.
- Little, R. J. et Rubin, D. B. (2002). *Statistical Analysis with Missing Data. 2nd Edition. Wiley Series in Probability and Statistics.* Wiley.
- Louie, J. K., Schechter, R., Honarmand, S., Guevara, H. F., Shoemaker, T. R., Madrigal, N. Y., Woodfill, C. J. I., Backer, H. D., et Glaser, C. A. (2006). Severe pediatric influenza in california, 2003-2005: implications for immunization recommendations. *Pediatrics*, 117(4):e610–618.
- Lévy-Bruhl, D., Cook, J., Legonou, B., Jaffré, Y., Amévigbe, P., Sanou, G., et Guérin, N. (1993). Approches méthodologiques dans l’étude de l’acceptabilité de la vaccination : exemple de trois enquêtes menées en afrique de l’ouest. *Sciences sociales et santé*, 11(2):9–25.
- Mak, D. B., Daly, A. M., Armstrong, P. K., et Effler, P. V. (2010). Pandemic (H1N1) 2009 influenza vaccination coverage in western australia. *Med. J. Aust.*, 193(7):401–404.
- Maltezou, H. C., Dedoukou, X., Patrinos, S., Maragos, A., Poufta, S., Gargalianos, P., et Lazanas, M. (2010). Determinants of intention to get vaccinated against novel (pandemic) influenza A H1N1 among health-care workers in a nationwide survey. *J. Infect*, 61(3):252–258.
- Martinello, R. A., Jones, L., et Topal, J. E. (2003). Correlation between healthcare workers’ knowledge of influenza vaccine and vaccine receipt. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 24(11):845–847.
- Mereckiene, J., Cotter, S., Weber, J. T., Nicoll, A., D’Ancona, F., Lopalco, P. L., Jo-

- hansen, K., Wasley, A. M., Jorgensen, P., Lévy-Bruhl, D., Giambi, C., Stefanoff, P., Dematte, L., O’Flanagan, D., et VENICE project gatekeepers group (2012). Influenza A(H1N1)pdm09 vaccination policies and coverage in Europe. *Euro Surveill.*, 17(4).
- Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., Montori, V., Gøtzsche, P. C., Devereaux, P. J., Elbourne, D., Egger, M., et Altman, D. G. (2010). CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 340:c869.
- Nichol, K. L. et Hauge, M. (1997). Influenza vaccination of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 18(3):189–194.
- Nichol, K. L. et Zimmerman, R. (2001). Generalist and subspecialist physicians’ knowledge, attitudes, and practices regarding influenza and pneumococcal vaccinations for elderly and other high-risk patients: a nationwide survey. *Arch. Intern. Med*, 161(22):2702–2708.
- Norton, S. P., Scheifele, D. W., Bettinger, J. A., et West, R. M. (2008). Influenza vaccination in paediatric nurses: cross-sectional study of coverage, refusal, and factors in acceptance. *Vaccine*, 26(23):2942–2948.
- Ofstead, C. L., Tucker, S. J., Beebe, T. J., et Poland, G. A. (2008). Influenza vaccination among registered nurses: information receipt, knowledge, and decision-making at an institution with a multifaceted educational program. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 29(2):99–106.
- Opstelten, W., van Essen, G. A., Ballieux, M. J. P., et Goudswaard, A. N. (2008). Influenza immunization of dutch general practitioners: vaccination rate and attitudes towards vaccination. *Vaccine*, 26(47):5918–5921.
- Opstelten, W., van Essen, G. A., Heijnen, M.-L., Ballieux, M. J. P., et Goudswaard, A. N. (2010). High vaccination rates for seasonal and pandemic (A/H1N1) influenza among healthcare workers in dutch general practice. *Vaccine*, 28(38):6164–6168.
- Osterberg, L. et Blaschke, T. (2005). Adherence to medication. *N. Engl. J. Med.*, 353(5):487–497.
- Pareek, M., Clark, T., Dillon, H., Kumar, R., et Stephenson, I. (2009). Willingness of healthcare workers to accept voluntary stockpiled H5N1 vaccine in advance of pandemic activity. *Vaccine*, 27(8):1242–1247.
- Pavia, M., Foresta, M. R., Carbone, V., et Angelillo, I. F. (2003). Influenza and pneumo-

- coccal immunization in the elderly: knowledge, attitudes, and practices among general practitioners in italy. *Public Health*, 117(3):202–207.
- Peretti-Watel, P., Verger, P., Raude, J., Constant, A., Gautier, A., Jestin, C., et Beck, F. (2013). Dramatic change in public attitudes towards vaccination during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic in France. *Euro Surveill.*, 18(44).
- Poland, G. A., Jacobson, R. M., et Ovsyannikova, I. G. (2009). Influenza virus resistance to antiviral agents: A plea for rational use. *Clin Infect Dis*, 48(9):1254–1256.
- Potthoff, R. F. (1994). Telephone sampling in epidemiologic research: to reap the benefits, avoid the pitfalls. *Am. J. Epidemiol.*, 139(10):967–978.
- Prematunge, C., Corace, K., McCarthy, A., Nair, R. C., Pugsley, R., et Garber, G. (2012). Factors influencing pandemic influenza vaccination of healthcare workers—a systematic review. *Vaccine*, 30(32):4733–4743.
- Prescrire (2013). Oséltamivir : rétention manifeste dinformation, AMM injustifiable. *Prescrire*.
- Quinn, S. C., Kumar, S., Freimuth, V. S., Kidwell, K., et Musa, D. (2009). Public willingness to take a vaccine or drug under emergency use authorization during the 2009 h1n1 pandemic. *Biosecur Bioterror*, 7(3):275–290.
- Qureshi, A. M., Hughes, N. J. M., Murphy, E., et Primrose, W. R. (2004). Factors influencing uptake of influenza vaccination among hospital-based health care workers. *Occup Med (Lond)*, 54(3):197–201.
- Rachiotis, G., Mouchtouri, V. A., Kremastinou, J., Gourgoulisanis, K., et Hadjichristodoulou, C. (2010). Low acceptance of vaccination against the 2009 pandemic influenza A(H1N1) among healthcare workers in greece. *Euro Surveill*, 15(6).
- Rehmani, R. et Memon, J. I. (2010). Knowledge, attitudes and beliefs regarding influenza vaccination among healthcare workers in a saudi hospital. *Vaccine*, 28(26):4283–4287.
- Ridda, I., Lindley, R., et MacIntyre, R. C. (2009). Differences in the attitude and knowledge of hospital health care workers regarding older patient vaccinations. *Hum Vaccin*, 5(11):761–764.
- Rosso, S., Battista, R. N., Segnan, N., Williams, J. I., Suissa, S., et Ponti, A. (1992). Determinants of preventive practices of general practitioners in torino, italy. *Am J Prev Med*, 8(6):339–344.
- Rothan-Tondeur, M., de Wazieres, B., Lejeune, B., et Gavazzi, G. (2006). Influenza

- vaccine coverage for healthcare workers in geriatric settings in france. *Aging Clin Exp Res*, 18(6):512–516.
- Rubin, D. B. (1976). Inference and missing data. *Biometrika*, 63(3):581–592.
- Schafer, J. L. et Graham, J. W. (2002). Missing data: our view of the state of the art. *Psychol Methods*, 7(2):147–177.
- Schwarzinger, M., Flicoteaux, R., Cortarenoda, S., Obadia, Y., et Moatti, J.-P. (2010a). Low acceptability of A/H1N1 pandemic vaccination in french adult population: did public health policy fuel public dissonance? *PLoS ONE*, 5(4):e10199.
- Schwarzinger, M., Verger, P., Guerville, M.-A., Aubry, C., Rolland, S., Obadia, Y., et Moatti, J.-P. (2010b). Positive attitudes of french general practitioners towards A/H1N1 influenza-pandemic vaccination: a missed opportunity to increase vaccination uptakes in the general public? *Vaccine*, 28(15):2743–2748.
- Servick, K. (2014). Biomedicine. 'nonadherence': a bitter pill for drug trials. *Science*, 346(6207):288–289.
- Setbon, M. et Raude, J. (2010). Factors in vaccination intention against the pandemic influenza A/H1N1. *Eur J Public Health*, 20(5):490–494.
- Shrier, I., Steele, R. J., Verhagen, E., Herbert, R., Riddell, C. A., et Kaufman, J. S. (2014). Beyond intention to treat: what is the right question? *Clin Trials*, 11(1):28–37.
- Smith, N. M., Bresee, J. S., Shay, D. K., Uyeki, T. M., Cox, N. J., et Strikas, R. A. (2006). Prevention and control of influenza: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 55:1–42.
- Sénat (2007). Rapport sur la politique vaccinale de la france.
- Sénat (2010). Rapport de la commission denquête sur le rôle des firmes pharmaceutiques dans la gestion par le gouvernement de la grippe A (H1N1).
- Streiner, D. L. (2008). Missing data and the trouble with LOCF. *Evid Based Ment Health*, 11(1):3–5.
- Strong, M., Burrows, J., Stedman, E., et Redgrave, P. (2010). Adverse drug effects following oseltamivir mass treatment and prophylaxis in a school outbreak of 2009 pandemic influenza A(H1N1) in june 2009, sheffield, united kingdom. *Euro Surveill.*, 15(19):pii/19565.
- Suresh, P. S., Rajan, T., Thejaswini, V., et Rajeshkannan, R. (2012). Psychosocial de-

- terminants of 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccine acceptability among indian health-care workers during the post-pandemic phase. *J. Infect.*, 65(1):90–93.
- Szucs, T. D. et Müller, D. (2005). Influenza vaccination coverage rates in five european countries-a population-based cross-sectional analysis of two consecutive influenza seasons. *Vaccine*, 23(43):5055–5063.
- Thoon, K. C. et Chong, C. Y. (2010). Survey of healthcare workers’ attitudes, beliefs and willingness to receive the 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccine and the impact of educational campaigns. *Ann. Acad. Med. Singap*, 39(4):307–306.
- To, K.-W., Lee, S., Chan, T.-O., et Lee, S.-S. (2010). Exploring determinants of acceptance of the pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccination in nurses. *Am J Infect Control*, 38(8):623–630.
- Torun, S. D. et Torun, F. (2010). Vaccination against pandemic influenza A/H1N1 among healthcare workers and reasons for refusing vaccination in istanbul in last pandemic alert phase. *Vaccine*, 28(35):5703–5710.
- Turkheimer, F. E., Hinz, R., et Cunningham, V. J. (2003). On the undecidability among kinetic models: from model selection to model averaging. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 23(4):490–498.
- Urquhart, J. (1992). Ascertaining how much compliance is enough with outpatient antibiotic regimens. *Postgrad Med J*, 68 Suppl 3:S49–58; discussion S59.
- Vaux, S., Van Cauteran, D., Guthmann, J.-P., Le Strat, Y., Vaillant, V., de Valk, H., et Lévy-Bruhl, D. (2011). Influenza vaccination coverage against seasonal and pandemic influenza and their determinants in france: a cross-sectional survey. *BMC Public Health*, 11:30.
- Vrijens, B., De Geest, S., Hughes, D. A., Przemyslaw, K., Demonceau, J., Ruppert, T., Dobbels, F., Fagher, E., Morrison, V., Lewek, P., Matyjaszczyk, M., Mshelia, C., Clyne, W., Aronson, J. K., et Urquhart, J. (2012). A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*, 73(5):691–705.
- Vrijens, B. et Urquhart, J. (2005). Patient adherence to prescribed antimicrobial drug dosing regimens. *J. Antimicrob. Chemother.*, 55(5):616–627.
- Vrijens, B. et Urquhart, J. (2014). Methods for measuring, enhancing, and accounting for medication adherence in clinical trials. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 95(6):617–626.
- Vrijens, B., Vincze, G., Kristanto, P., Urquhart, J., et Burnier, M. (2008). Adherence to

prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ*, 336(7653):1114–1117.

Vírseda, S., Restrepo, M. A., Arranz, E., Magán-Tapia, P., Fernández-Ruiz, M., de la Cámara, A. G., Aguado, J. M., et López-Medrano, F. (2010). Seasonal and pandemic a (h1n1) 2009 influenza vaccination coverage and attitudes among health-care workers in a spanish university hospital. *Vaccine*, 28(30):4751–4757.

Wardle, J., McCaffery, K., Nadel, M., et Atkin, W. (2004). Socioeconomic differences in cancer screening participation: comparing cognitive and psychosocial explanations. *Soc Sci Med*, 59(2):249–261.

Watanakunakorn, C., Ellis, G., et Gemmel, D. (1993). Attitude of healthcare personnel regarding influenza immunization. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 14(1):17–20.

Annexes

A Personnes ciblées par les recommandations vaccinales contre la grippe - Recommandations du calendrier vaccinal 2016

Recommandations générales

- La vaccination contre la grippe est recommandée chaque année pour les personnes âgées de 65 ans et plus.

Recommandations particulières

La vaccination est recommandée chez :

- les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse ;
- les personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois, atteintes des pathologies suivantes :
 - affections broncho-pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO) ;
 - insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique ;
 - maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyper-réactivité bronchique ;
 - dysplasies broncho-pulmonaires ;

- mucoviscidose ;
- cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque ;
- insuffisances cardiaques graves ;
- valvulopathies graves ;
- troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours ;
- maladies des coronaires ;
- antécédents d'accident vasculaire cérébral ;
- formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot) ;
- paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique ;
- néphropathies chroniques graves ;
- syndromes néphrotiques ;
- drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose ;
- diabètes de type 1 et de type 2 ;
- déficits immunitaires primitifs ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantations d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur), excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines ; personnes infectées par le VIH quel que soit leur âge et leur statut immunovirologique ;
- maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose ;
- les personnes obèses avec un indice de masse corporelle (IMC) égal ou supérieur à 40 kg/m², sans pathologie associée ou atteintes d'une pathologie autre que celles citées ci-dessus ;
- les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge ;
- l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de broncho-dysplasie, et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire

ou d'une affection de longue durée

B Questionnaire vague 1 du deuxième panel DREES/ORS
Paca de médecin généraliste : étude de l'acceptabilité de la vaccination pandémique par les médecins généralistes

PANEL MEDECINS GENERALISTES

Questionnaire Vague 1 – Mai/Juin 2010

Variables de stratification de l'échantillon

1. Sexe
2. Age (en trois tranches),
3. Lieu d'exercice (pôle urbain, périurbain, rural),
4. Nombre d'actes réalisés (en trois tranches)

Section 0 - Recrutement (au moment de l'appel de recrutement) :

Version échantillon régional

Bonjour, je m'appelle..... enquêteur pour l'URML et l'ORS de votre région. Je me permets de vous appeler à la suite du courrier que nous vous avons adressé concernant la constitution d'un **panel d'observation des pratiques et des conditions d'exercice en médecine générale**.

Consigne aux enquêteurs : Si le médecin n'a pas reçu la lettre ou ne s'en souvient pas, rappeler le contenu de la lettre « Il s'agit d'un projet initié par l'ORS et l'URML de votre région dans une perspective de documentation, d'étude et de recherche sur les pratiques médicales et les conditions d'exercice en médecine générale. Ce panel sera constitué de 2 000 médecins généralistes libéraux. Si vous acceptez de participer, il s'agira pour vous de répondre à 5 enquêtes téléphoniques de 2010 à 2012. Afin de compenser la perte d'activité occasionnée par le temps que vous nous consacrez, une indemnisation vous sera versée par l'intermédiaire de votre URML. Les questionnaires porteront sur vos activités professionnelles, vos conditions d'exercice et vos pratiques de prise en charge de pathologies, de populations spécifiques ou de problèmes de santé publique »

Version échantillon national

Bonjour, je m'appelle..... enquêteur pour l'ORS – PACA. Je me permets de vous appeler à la suite du courrier que nous vous avons adressé concernant la constitution d'un **panel national d'observation des pratiques et des conditions d'exercice en médecine générale**.

Consigne aux enquêteurs : Si le médecin n'a pas reçu la lettre ou ne s'en souvient pas, rappeler le contenu de la lettre « Il s'agit d'un projet initié par l'ORS et l'URML de trois régions (Bourgogne, Pays de la Loire et PACA) ainsi que par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques du Ministère de la santé et des sports dans une perspective de documentation, d'étude et de recherche sur les pratiques médicales et les conditions d'exercice en médecine générale. Ce panel sera constitué de 2 000 médecins généralistes libéraux. Si vous acceptez de participer, il s'agira pour vous de répondre à 5 enquêtes téléphoniques de 2010 à 2012. Afin de compenser la perte d'activité occasionnée par le temps que vous nous consacrez, une indemnisation vous sera versée par l'intermédiaire de votre URML. Les questionnaires porteront sur vos activités professionnelles, vos conditions d'exercice et vos pratiques de prise en charge de pathologies, de populations spécifiques ou de problèmes de santé publique »

I-01 Acceptez-vous de participer au panel ?

1. Oui passer à I-03
2. Non passer à I-02

I-02 Pour quelles raisons refusez-vous ? (Plusieurs réponses possibles)

1. Vous n'avez pas le temps nécessaire
2. Vous n'êtes pas intéressé(e) par les thématiques

3. Vous n'êtes pas concerné(e) par ce type d'études
4. Vous considérez l'indemnisation proposée insuffisante
5. Vous ne souhaitez pas vous mettre en situation d'évaluation de vos pratiques
6. Vous avez déjà participé à un panel de ce type et ne souhaitez pas continuer
7. Autres, préciser :

Version échantillon régional

Avant d'interrompre l'interview, puis-je vous poser 3 questions ? **Poser les questions I-03 à I-06, puis arrêter l'entretien avec** « Au nom de l'URML et de l'ORS de votre région, je vous remercie pour l'attention que vous nous avez accordée. J'espère ne pas avoir trop perturbé votre travail et vous souhaite une bonne fin de journée. »

Version échantillon national

Avant d'interrompre l'interview, puis-je vous poser 3 questions ? **Poser les questions I-03 à I-06, puis arrêter l'entretien avec** « Au nom de l'ORS-PACA, je vous remercie pour l'attention que vous nous avez accordée. J'espère ne pas avoir trop perturbé votre travail et vous souhaite une bonne fin de journée. »

Je souhaite donc prendre rendez-vous avec vous pour vous proposer un questionnaire d'une quinzaine de minutes. Si vous le souhaitez, je peux vous le proposer dès maintenant. Je vous rappelle, que le système mis en place garantit l'anonymat et la confidentialité la plus stricte. Mais avant de fixer une date, j'aimerais vérifier avec vous quelques informations.

I-03 Indiquer s'il s'agit : _1 homme _2 femme

I-04 Puis-je vous demander votre année de naissance ? /_/_/_/_/_/

I-05 Dans quelle ville se trouve votre cabinet médical ?

I-06 Quel en est le code postal ? /_/_/_/_/_/

I-07 Avez-vous un projet de déménagement d'ici à 1 an?

1. Oui
2. Non

I-08 Devez-vous prochainement partir à la retraite ?

1. Oui, d'ici à 1 an
2. Oui, d'ici à 2 ans
3. Non

I-09 Pratiquez-vous un mode d'exercice particulier (MEP) ?

1. Oui, de façon exclusive
2. Oui, de façon occasionnelle
3. Non

si réponse 2,

I-09.1 Le(s)quel(s) ?

1. Homéopathie _2 Non _1 Oui
2. Acupuncture _2 Non _1 Oui
3. Mésothérapie _2 Non _1 Oui
4. Ostéopathie _2 Non _1 Oui
5. Sophrologie _2 Non _1 Oui
6. Autres: _2 Non _1 Oui, Préciser

I-09.2 Quelle est leur part dans votre activité médicale libérale ? /_/_/_/_/ %

Consigne aux enquêteurs :

si réponse 1 à la question I-07
ou réponse 1 à la question I-08
ou réponse 1 à la question I-09

Le médecin n'est pas éligible. Clore l'entretien avec :

Version échantillon régional

Je suis désolé(e) mais vous ne remplissez pas les conditions d'éligibilité. Je ne peux pas vous inclure dans ce panel. Excusez-moi de vous avoir dérangé(e). Au nom de l'URML et de l'ORS de votre région, je vous remercie de l'attention que vous m'avez accordée et vous souhaite une bonne journée.

Version échantillon national

Je suis désolé(e) mais vous ne remplissez pas les conditions d'éligibilité. Je ne peux pas vous inclure dans ce panel. Excusez-moi de vous avoir dérangé(e). Au nom de l'ORS-PACA, je vous remercie de l'attention que vous m'avez accordée et vous souhaite une bonne journée.

Sinon le médecin est éligible,

I-10 Dans quel secteur conventionnel exercez-vous?

1. Secteur 1
2. Secteur 2
3. Non conventionné

I-11 Exercez-vous ?

1. En cabinet de groupe
2. Seul(e)
3. Autre

Nous pouvons donc fixer la date et l'heure qui vous conviennent le mieux pour que je puisse vous rappeler et vous proposer le questionnaire.

Version échantillon régional

Bonjour, je m'appelle..... enquêteur pour l'URML et l'ORS de votre région. Je vous rappelle comme convenu pour réaliser le questionnaire. Ce questionnaire porte principalement sur vos pratiques concernant la vaccination et l'épisode de grippe A/H1N1 en particulier

Version échantillon national

Bonjour, je m'appelle..... enquêteur pour l'ORS-PACA. Je vous rappelle comme convenu pour réaliser le questionnaire. Ce questionnaire porte principalement sur vos pratiques concernant la vaccination et l'épisode de grippe A/H1N1 en particulier

Section 1 : complément cadrage

Afin de compléter les questions que je vous avais posées lors de notre dernier entretien, je vais vous poser deux questions sur votre activité professionnelle.

01-S1-01 Actuellement, avez-vous des activités professionnelles en dehors de votre cabinet

CATI : Oui/Non pour chaque item

1. Dans un Centre Hospitalier Universitaire ou Général ?
2. Dans un hôpital local ?
3. Dans des établissements pour personnes âgées (maisons de retraite, logements-foyers...) ?
4. Dans des dispensaires, des centres de santé ou des foyers médico-sociaux ?
5. Auprès d'associations représentatives de médecins (conseil de l'ordre, URML, association de FMC...) ?

02-S1-02 Effectuez-vous des gardes ?

CATI : gardes et astreintes en dehors des heures d'ouverture du cabinet

1. Oui
2. Non

Section 2 : Moyens d'information utilisés pour la pratique

Je vais maintenant vous poser quelques questions sur vos moyens d'information concernant les maladies infectieuses et la vaccination.

03-S2-01 Sur le thème des maladies infectieuses et de la vaccination, combien de demi-journées de Formation Médicale Continue, hors EPP (Evaluation de vos pratiques professionnelles) avez-vous suivies au cours des 12 derniers mois?

CATI : Si le médecin n'arrive pas à donner une valeur exacte, demander un nombre approximatif. Si NSP après relance : noter 999. Si REFUS après relance : noter 998. ***Prévoir des catégories précodées dans Sphinx pour saisir ces situations***

04-S2-02 Toujours sur le thème des maladies infectieuses et de la vaccination, avez-vous eu une EPP (Evaluation de vos Pratiques Professionnelles) au cours des 12 derniers mois ?

1. Oui

2. Non
3. NSP

05-S2-03 Lorsque vous vous posez une question à propos de la vaccination, quelles sources d'information utilisez-vous pour y répondre ?

CATI : Oui/Non pour chaque item
CATI : Ordre aléatoire des propositions

1. Sources officielles : Ministère, Agences sanitaires
2. Site Internet spécialisé ou de presse médicale
3. Revues médicales
4. Enseignement post-doctoral : Enseignement Post universitaire , Diplômes Universitaires
5. Visiteurs de l'industrie pharmaceutique
6. Organismes professionnels ou réseaux de médecins
7. Autre : par exemple InfoVac – ligne téléphonique directe d'informations sur les vaccins

06-S2-04 En dehors des télétransmissions à l'assurance maladie, quelle est votre fréquence d'utilisation d'internet pour votre activité professionnelle ?

CATI : Ordre aléatoire 1-2-3-4-5-6 / 6-5-4-3-2-1

1. Plusieurs fois par jour
2. Une fois par jour
3. Plusieurs fois par semaine
4. Environ 1 fois par semaine
5. Moins d'1 fois par semaine
6. N'utilise pas internet

07-S2-05 Seriez-vous intéressé(e) de recevoir une information régulière concernant la santé publique en provenance du ministère (Direction générale de la santé) ou de ses partenaires (Institut de veille sanitaire...) ?

1. Oui
2. Non

Si oui :

08-S2-06 Sur quel support souhaiteriez-vous obtenir ces informations ?

CATI : Coder la réponse spontanée, sinon proposer les items suivants :
CATI : Ordre aléatoire

1. Document papier ou lettre
2. Lettre électronique
3. Adresse de site internet dédié
4. Fiches pour actualiser un classeur
5. Message sur téléphone portable, iphone ou blackberry
6. Autre

CATI : Si réponse oui à l'item 2 de la question 09-S2-07 (lettre électronique).

CATI : Rep 6 Autre : saisir les réponses en texte libre

09-S2-07 S'il s'agissait d'une lettre électronique à quelle fréquence souhaiteriez-vous recevoir ces informations ?

1. Tous les mois
2. Toutes les 2 semaines
3. Toutes les semaines
4. Plus souvent si nécessaire

10-S2-08 Connaissez-vous DGS urgent, la lettre électronique d'urgence du ministère pour les crises sanitaires ?

1. Oui
2. Non

11-S2-09 Si oui: Vous y êtes-vous inscrit(e) ?

1. Oui, avant 2009
2. Oui, en 2009 ou 2010
3. Non

Section 3 : Pratiques de prévention

Je vais maintenant vous poser quelques questions sur vos pratiques de prévention pour vous-même.

12-S3-01 Avez-vous réalisé pour vous-même, au cours des deux dernières années, une mammographie de dépistage ?

CATI : ne poser la question que si le médecin est une femme

1. Oui, de façon individuelle
2. Oui, dans le cadre du dépistage organisé (sur invitation de l'assurance maladie)
3. Non
- 4.

13-S3-02 Avez-vous réalisé pour vous-même, au cours des trois dernières années, un frottis de dépistage de cancer du col ?

CATI : ne poser la question que si le médecin est une femme

1. Oui
2. Non

14-S3-03 Avez-vous réalisé pour vous-même, au cours des deux dernières années, une recherche de sang dans les selles ?

1. Oui de façon individuelle
2. Oui dans le cadre du dépistage organisé (sur invitation de l'assurance maladie)
3. Non

4. Non concerné

15-S3-04 Avez-vous effectué un bilan lipidique au cours de ces 3 dernières années ?

1. Oui
2. Non

16-S3-05 Concernant votre statut vaccinal, êtes-vous à jour pour les vaccins suivants

CATI : Oui / Non / Non concerné / NSP pour chacun des items

CATI : Ordre aléatoire des propositions

1. Rappel Hépatite B
2. Rougeole
3. Varicelle
4. Coqueluche

17-S3-07 Vous personnellement, vous êtes-vous fait vacciner contre le pneumocoque en 2009/2010 ?

1. Oui
2. Non

18-S3-08 Vous personnellement, vous êtes-vous fait vacciner contre la grippe saisonnière ?

CATI : Oui/Non pour chaque item

1. A l'automne-Hiver 2009/2010
2. A l'automne-Hiver 2008/2009
3. A l'automne-Hiver 2007/2008

19-S3-09 D'une façon générale, recommandez-vous le vaccin contre la grippe saisonnière à vos proches de plus de 65 ans ?

CATI : préciser si besoin amis, famille

1. Oui
2. Non
3. Non concerné(e)

Section 4 : médecin généraliste dans le dispositif vaccinal français

Je vais maintenant vous poser quelques questions sur la place de la vaccination dans votre pratique.

20-S4-01 En ce qui concerne la vaccination dans votre pratique quotidienne, y êtes-vous très, plutôt, plutôt pas ou pas du tout favorable ?

CATI : Ordre aléatoire 1-2-3-4 / 4-3-2-1

1. Très favorable
2. Plutôt favorable
3. Plutôt pas favorable
4. Pas du tout favorable

21-S4-02 Notez-vous le statut vaccinal de vos patients adultes ?

CATI : Ordre aléatoire 1-2-3 / 3-2-1

1. Oui, dans un dossier médical patient informatisé
2. Oui, dans un dossier médical patient non informatisé
3. Vous ne disposez pas de dispositif de recueil spécifique

CATI : Tirage aléatoire d'un des 3 couples de questions suivantes 22-S4-03 / 23-S4-04 :

22-S4-03 v1 Concernant la vaccination contre l'hépatite B recommandée chez les adolescents, vous trouvez-vous efficace pour obtenir leur adhésion et celle de leurs parents à la vaccination ?

CATI : Ordre aléatoire 1-2-3-4 / 4-3-2-1

1. Très efficace
2. Plutôt efficace
3. Plutôt pas efficace
4. Pas du tout efficace
5. Je ne recommande pas ce vaccin

23-S4-04 v1 Pensez-vous que cette vaccination devrait être obligatoire ?

1. Oui
2. Non
3. NSP

CATI : si le médecin estime qu'il n'est pas à même de juger du caractère obligatoire répondre NSP.

22-S4-03 v2 Concernant la vaccination ROR recommandée pour les enfants de moins de 2 ans, vous trouvez-vous efficace pour obtenir l'adhésion des parents à la vaccination de leur enfant ?

CATI : Ordre aléatoire 1-2-3-4-5 / 5-4-3-2-1

1. Très efficace
2. Plutôt efficace
3. Plutôt pas efficace
4. Pas du tout efficace
5. Je ne recommande pas ce vaccin

23-S4-04 v2 Pensez-vous que cette vaccination devrait être obligatoire ?

1. Oui
2. Non

3. NSP

CATI : si le médecin estime qu'il n'est pas à même de juger du caractère obligatoire répondre NSP.

22-S4-03 v3 Lorsque la vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée chez un de vos patients adultes de moins de 65 ans, vous trouvez-vous efficace pour obtenir son adhésion à la vaccination ?

CATI : Ordre aléatoire 1-2-3-4-5 / 5-4-3-2-1

1. Très efficace
2. Plutôt efficace
3. Plutôt pas efficace
4. Pas du tout efficace
5. Je ne recommande pas ce vaccin

23-S4-04 v3 Pensez-vous que cette vaccination devrait être obligatoire ?

1. Oui
2. Non
3. NSP

CATI : si le médecin estime qu'il n'est pas à même de juger du caractère obligatoire répondre NSP.

24-S4-05 En général, discutez-vous des bénéfices et des risques de la vaccination avec vos patients ?

CATI : Ordre aléatoire 1-2-3-4 / 4-3-2-1 / 5 toujours en dernier

1. Très Souvent
2. Souvent
3. Parfois
4. Rarement ou jamais
5. NSP

Section 5 : Grippe A/H1N1

Nous allons maintenant évoquer l'épisode récent de pandémie de grippe A/H1N1

Partie 1 : Le médecin dans le dispositif de soins

La première série de questions aborde la campagne de vaccination contre la grippe A/H1N1, de façon chronologique. Merci d'y répondre dans l'esprit dans lequel vous étiez à chaque moment.

25-S5-01 Au début de l'été 2009, étiez-vous favorable à cette campagne en France ?

CATI : Ordre aléatoire 1-2-3-4 / 4-3-2-1 / 5 toujours en dernier

1. Très favorable
2. Plutôt favorable
3. Plutôt pas favorable
4. Pas du tout favorable
5. NSP

CATI : si le médecin estime qu'il n'avait pas suffisamment d'élément à cette période pour faire un choix, répondre NSP.

26-S5-02 En juillet 2009, les professionnels de santé sont identifiés comme le premier groupe devant accéder à la vaccination contre la grippe A/H1N1. À ce moment-là, étiez-vous favorable à cette priorité pour vous-même ?

CATI : Ordre aléatoire 1-2-3-4 / 4-3-2-1 / 5 toujours en dernier

1. Très favorable
2. Plutôt favorable
3. Plutôt pas favorable
4. Pas du tout favorable
5. NSP

27-S5-03 Votre opinion sur cette priorité a-t-elle changé depuis ?

1. Oui
2. Non

28-S5-04 En novembre 2009, étiez-vous favorable à l'organisation de vaccination dans les centres dédiés ?

CATI : Ordre aléatoire 1-2-3-4 / 4-3-2-1 / 5 toujours en dernier

1. Très favorable
2. Plutôt favorable
3. Plutôt pas favorable
4. Pas du tout favorable
5. NSP

29-S5-05 Concernant les adultes jeunes dans un groupe à risque (femmes enceintes, asthme, diabète...), quel conseil leur avez-vous donné sur la vaccination A/H1N1 au début de la campagne de vaccination ?

CATI : Ordre aléatoire 1-2-3 / 3-2-1

1. Globalement, vous avez conseillé à ces patients de se faire vacciner
2. Globalement, vous avez conseillé à ces patients de ne pas se faire vacciner
3. Globalement, vous n'avez pas donné d'avis en faveur ou en défaveur de la vaccination

30-S5-06 Et concernant les adultes jeunes sans facteur de risque, quel avis avez-vous donné sur la vaccination pandémique au début de la campagne de vaccination ?

CATI : Ordre aléatoire 1-2-3 / 3-2-1

1. Globalement, vous avez conseillé à ces patients de se faire vacciner ;
2. Globalement, vous avez conseillé à ces patients de ne pas se faire vacciner ;
3. Globalement, vous n'avez pas donné d'avis en faveur ou en défaveur de la vaccination.

31-S5-07 Pensez-vous que la vaccination contre la grippe A/H1N1 aurait dû être obligatoire ?

CATI : oui/non pour chaque item

1. Pour les professionnels de santé
2. Pour les groupes à risques (femmes enceintes, asthme, diabète, enfants en bas âges,...)
3. Pour tout le monde

32-S5-08 Pour administrer les vaccins en doses multiples, disposez-vous :

CATI : Oui/Non pour chaque item

CATI : Ordre aléatoire

1. D'un réfrigérateur pour stocker les flacons déjà utilisés
2. De matériel d'injection
3. Des moyens de réceptionner et de stocker les vaccins
4. Des moyens pour organiser des séances de vaccination au cabinet
5. Des moyens pour gérer les formulaires nécessaires à la pharmacovigilance et à la traçabilité du vaccin

33-S5-09 A partir de novembre 2009, vos patients sont-ils venus en consultation pour avoir votre avis sur la vaccination A/H1N1?

CATI : Ordre aléatoire 1-2-3-4 / 4-3-2-1 / 5 toujours en dernier

1. Très Souvent
2. Souvent
3. Parfois
4. Rarement ou jamais
5. NSP

34-S5-10 Pendant cette période, avez-vous été sollicité(e) par téléphone par vos patients ou d'autres personnes pour donner votre avis sur la vaccination A/H1N1?

CATI : Ordre aléatoire 1-2-3-4 / 4-3-2-1 / 5 toujours en dernier

1. Très Souvent
2. Souvent
3. Parfois
4. Rarement ou jamais
5. NSP

35-S5-11 Durant le mois de février 2010, combien de patients avez-vous vaccinés au cours de vos consultations ou visites ?

CATI : Ordre aléatoire 1-2-3-4 / 4-3-2-1

1. Plus de 20 par semaine
2. Entre 10 et 20 par semaine
3. Moins de 10 par semaine
4. Aucun

36-S5-12 Comment qualifieriez-vous votre charge de travail pour la prise en charge des patients grippés pendant l'épidémie de grippe A/H1N1?

CATI : Ordre aléatoire 1-2-3-4 / 4-3-2-1

1. Très importante
2. Importante
3. moyennement importante
4. pas du tout importante

37-S5-13 L'un de vos patients a-t-il été hospitalisé pour une infection grippale A /H1N1 ?

CATI : Réponse 4 à cocher si mentionnée par la personne interrogée

1. Non
2. Oui, hospitalisation en médecine
3. Oui, hospitalisation avec réanimation
4. (Oui, décès)

38-S5-14 Pensez-vous que vos patients étaient correctement informés sur :

CATI : Oui/Non pour chaque item

1. L'hygiène des mains
2. Le port du masque
3. Le traitement anti-viral
4. L'utilité de la vaccination
5. Les effets secondaires du vaccin
6. La gravité de la maladie

39-S5-15 Selon vous, qu'est-ce qui a représenté un frein à la vaccination pour vous et pour vos patients ?

CATI : Deux réponses par item :
pour vous
pour vos patients
Oui/non pour chaque réponse

CATI : Ordre aléatoire des propositions

1. La faible gravité de l'épidémie
2. Le manque de données fiables sur l'efficacité du vaccin
3. La crainte des effets secondaires
4. Les informations contradictoires diffusées dans les médias
5. Le fait d'être a priori contre toute vaccination
6. Le manque de confiance dans les pouvoirs publics

Partie 2 : Le médecin face à la grippe : vaccination, information, relation avec l'autorité sanitaire

Les questions suivantes abordent votre statut vaccinal pour la grippe A/H1N1, les sources d'information dont vous avez disposé et vos relations avec les autorités sanitaires

40-S5-16 Vous êtes-vous fait vacciner contre la grippe A/H1N1 ?

1. Oui
2. Non

41-S5-17 Si oui : quand vous êtes-vous fait vacciner contre la grippe A/H1N1?

CATI : Préciser la date (au moins le mois et l'année)

CATI I : Mettre un contrôle sur la date qui doit être postérieure à octobre 2009

|_|_| |_|_|_|_|

42-S5-18 Si oui : où vous êtes-vous fait vacciner contre la grippe A/H1N1 ?

1. Hôpital
2. Centre de vaccination
3. Dans un cabinet médical

43-S5-19 Pensez-vous que l'information dont vous avez disposé a été pertinente concernant :

CATI : Oui/Non pour chaque item

1. L'hygiène des mains
2. Le port du masque
3. Le traitement anti-viral
4. L'utilité de la vaccination
5. Les effets secondaires du vaccin
6. La gravité de la maladie
7. Les mesures d'hygiène au cabinet (retirer les journaux)

44-S5-20 Quelles ont été les sources d'information qui vous ont permis de construire votre point de vue sur la grippe A/H1N1 et le vaccin ?

CATI : Oui/Non pour chaque item

CATI : Ordre aléatoire des propositions, autre toujours en dernier

1. Haut conseil de santé publique
2. Sources officielles : Ministères, Agences sanitaires
3. Site Internet spécialisé ou de presse médicale en Français
4. Site Internet spécialisé ou de presse médicale en Anglais
5. Revues médicales

6. Organismes professionnels ou réseaux de médecins
7. Presse grand public
8. Autre : ligne téléphonique spécialisée (par exemple InfoVac)

45-S5-21 Trouvez-vous que l'information que vous avez reçue des autorités sanitaires était suffisante tout au long de la campagne ?

CATI : Ordre aléatoire 1-2-3-4 / 4-3-2-1

1. Tout à fait suffisante
2. Plutôt suffisante
3. Plutôt pas suffisante
4. Pas du tout suffisante

46-S5-22 En cas d'épidémie, dans quel organisme ou instance auriez-vous le plus confiance pour communiquer avec les professionnels de santé ?

CATI : Une seule réponse possible
CATI : Ordre aléatoire des propositions

1. Ministère de la santé
2. ARS - Agences régionales de santé
3. InVS - Institut de veille sanitaire
4. Société savante de médecine
5. HAS - Haute autorité de santé
6. Haut conseil de la santé publique
7. autres :

CATI : Rep 6 Autre, saisir les réponses en texte libre

47-S5-23 A la lumière de votre expérience au cours de l'épidémie A/H1N1, avec quel degré de facilité avez-vous été en mesure de trouver une information pertinente en temps réel ?

CATI : Ordre aléatoire 1-2-3-4 / 4-3-2-1

1. Très facilement
2. Plutôt facilement
3. Plutôt difficilement
4. Très difficilement

48-S5-24 Après cette expérience de l'épidémie A/H1N1, vous sentez-vous mieux préparé(e) à une future épidémie d'un nouveau virus grippal ?

1. Oui
2. Non

Section 6 - COMPLEMENTS SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

Si vous le permettez, nous allons finir ce questionnaire par quelques questions plus personnelles.

49-S6-01 Vivez-vous en couple ?

1. Oui
2. Non

50-S6-02 Combien d'enfants vivent avec vous ?

Nombre :

51-S6-03 Si nombre>0, un de vos enfants a-t-il moins de 2 ans ?

1. Oui
2. Non

Je vais maintenant vous poser des questions sur votre santé et votre bien-être

52-S6-04 De manière générale diriez-vous que votre santé est... ?

CATI : Une seule réponse possible –

CATI : Ordre aléatoire 1-2-3-4-5 / 5-4-3-2-1 / 6 toujours en dernier

1. Excellente
2. Très bonne
3. Bonne
4. Correcte/médiocre ?
5. Mauvaise
6. Vous ne souhaitez pas répondre

53-S6-05 Personnellement, avez-vous un médecin traitant ?

1. Oui, un médecin généraliste
2. Oui, un médecin spécialiste
3. Oui, vous-même
4. Non

54-S6-06 Souffrez-vous d'une pathologie chronique qui nécessite des soins réguliers depuis plus de 6 mois ?

CATI : Une seule réponse possible

1. Oui
2. Non
3. Vous ne souhaitez pas répondre

Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où :

CATI : Valable pour les 5 questions suivantes 57-61

CATI : Pas de réponse NSP

55-S6-07 Vous vous êtes senti(e) dynamique ?

1. en permanence
2. très souvent
3. souvent
4. quelquefois
5. rarement
6. jamais

56-S6-08 Vous vous êtes senti(e) très nerveux(se) ?

1. en permanence
2. très souvent
3. souvent
4. quelquefois
5. rarement
6. jamais

57-S6-09 Vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral ?

1. en permanence
2. très souvent
3. souvent
4. quelquefois
5. rarement
6. jamais

58-S6-10 Vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ?

1. en permanence
2. très souvent
3. souvent
4. quelquefois
5. rarement
6. jamais

59-S6-11 Vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ?

1. en permanence
2. très souvent
3. souvent
4. quelques fois
5. rarement
6. jamais

C Attitudes et pratiques des médecins généralistes de ville relatives à la vaccination en général et à celle contre la grippe A/H1N1 en 2009, Etudes et résultats N°770, Juillet 2011

Études et Résultats

drees

PANEL D'OBSERVATION DREES
des pratiques et des conditions d'exercice ORS
en Médecine Générale URPS Médecins Libéraux

N° 770 • juillet 2011

Attitudes et pratiques des médecins généralistes de ville relatives à la vaccination en général et à celle contre la grippe A/H1N1 en 2009

Une étude auprès d'un panel national et dans trois régions

Un panel de médecins généralistes de ville composé d'un échantillon national et de trois échantillons régionaux a été mis en place en juin 2010. La première enquête a porté sur les attitudes et pratiques des médecins relatives à la vaccination, notamment celle contre la grippe pandémique A/H1N1 en 2009. Plus de 95 % des médecins se déclarent favorables à la vaccination dans leur pratique quotidienne et huit sur dix discutent de ses bénéfices et de ses risques avec leurs patients. La vaccination contre la grippe saisonnière fait l'objet d'une large adhésion et sept médecins généralistes sur dix se sont fait vacciner ces trois dernières années. Concernant la vaccination contre la grippe pandémique A/H1N1, six médecins sur dix se sont fait vacciner et 71 % ont conseillé cette vaccination aux adultes jeunes à risque. Les médecins étaient plus enclins à recommander cette vaccination à leurs patients lorsqu'ils s'étaient eux-mêmes vaccinés. Ils ont jugé plutôt favorablement l'information reçue sur la grippe pandémique, le virus et les moyens de prévention, mais ils ont un avis plus mitigé sur le niveau d'information des patients.

Pierre VERGER^{1,2,3}, Rémi FLICOTEAUX⁴, Laure PAUVIF^{1,2,3}, Michael SCHWARZINGER^{1,2,3}, Marc-André GUERVILLE⁵, Yolande OBADIA^{1,2,3}, Alain PARAPONARIS^{1,2,3}, Catherine AUBRY⁶, Rémy SEBBAH⁶, Sandrine DANET⁷

1 INSERM, U912 (SE4S), Marseille, France

2 Université Aix Marseille, IRD, UMR-S912, Marseille, France

3 Observatoire régional de la santé Provence-Alpes-Côte d'Azur, Marseille, France

4 Département de biostatistique et d'informatique médicale, Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

5 Union régionale des professions de santé médecins libéraux de PACA

6 Union régionale des professions de santé médecins libéraux de Bourgogne

7 Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

Remerciements : les auteurs et les membres du comité de pilotage remercient les médecins généralistes libéraux qui ont accepté de participer au panel d'observation des pratiques et des conditions d'exercice en médecine générale ainsi que Annette Colonnier (DGS), Daniel Floret (HCSP), Christine Jestin (Inpes), Daniel Lévy-Bruhl (InVS), pour leurs précieux conseils.

Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES)

Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé

Ministère du Budget, des Comptes publics, de la Fonction publique et de la Réforme de l'État

Ministère des Solidarités et de la Cohésion sociale



LA VACCINATION demeure l'un des principaux moyens de prévention des maladies infectieuses dans les populations. Cependant, la perception du risque d'effets secondaires consécutifs à la vaccination suscite des interrogations, voire la méfiance du public, au point d'occulter les bénéfices individuels et collectifs de la vaccination. L'épisode de grippe A/H1N1 que le monde a connu en 2009 a mis pendant plusieurs mois cet enjeu de la vaccination au premier plan de la politique de prévention des risques sanitaires et plus généralement de santé publique.

Un panel national de 1 431 médecins généralistes de ville, doté de trois extensions régionales en Bourgogne, Pays de la Loire et PACA a été mis en place en juin 2010 (encadré 1). Une première enquête a été réalisée entre juin et décembre 2010 afin de documenter les attitudes et pratiques des médecins généralistes de ville vis-à-vis de la vaccination en général et de la vaccination contre la grippe A/H1N1 en particulier, ainsi que leurs opinions relatives à l'obligation vaccinale et à la campagne de vaccination pandémique (encadré 2).

Des médecins généralistes largement favorables à la vaccination en général

Plus de 95 % des médecins se sont déclarés plutôt ou très favorables à la vaccination en général dans la pratique quotidienne, au niveau national comme dans les échantillons régionaux ; seuls les médecins généralistes de PACA se démarquaient par un pourcentage d'opinions très favorables significativement moins élevé (60 %, contre 66 % au niveau national, 71 % dans les Pays de la Loire, $p=0,0005$). Plus de neuf médecins sur dix déclarent noter le statut vaccinal des patients dans leur dossier médical, informatisé pour plus de sept médecins sur dix.

Près de huit médecins sur dix ont déclaré discuter des bénéfices et des risques de la vaccination avec leurs patients, cette pratique étant signifi-

cativement plus fréquente chez les médecins jeunes, de sexe féminin et pratiquant en zone urbaine, par opposition aux médecins plus âgés, de sexe masculin et pratiquant en zone rurale.

Sept médecins généralistes sur dix vaccinés contre la grippe ces trois dernières années

La vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée chaque année aux personnes âgées de 65 ans ou plus et aux personnes (y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois et les femmes enceintes) atteintes de certaines pathologies chroniques (respiratoires, cardiaques, etc.) (Haut Conseil de la santé publique, 2010). Les médecins sont 96 % à déclarer conseiller la vaccination contre la grippe saisonnière à leurs proches de plus de 65 ans et près de neuf médecins sur dix se trouvent efficaces pour obtenir l'adhésion de leurs patients à cette vaccination. Ces chiffres témoignent de la confiance des médecins généralistes dans la sécurité de cette vaccination. Une minorité de médecins (17 %) se déclare favorable à une obligation de vaccination contre la grippe saisonnière dans les groupes cibles.

La vaccination contre la grippe saisonnière est également recommandée à l'ensemble des professions de santé depuis plus de 25 ans afin de limiter la transmission du virus aux patients et l'absentéisme chez ces professionnels (Babcock *et al.*, 2010). Dans la présente enquête, 72 % des médecins déclarent s'être fait vacciner contre la grippe saisonnière trois années consécutives à partir de l'hiver 2007-2008 et 81 % se sont fait vacciner au moins une fois (77 % en PACA, 86 % en Pays de la Loire et en Bourgogne). Ces taux sont relativement élevés en comparaison des taux de couverture vaccinale constatés chez les médecins dans la plupart des pays et estimés à moins de 50 % (Blank *et al.*, 2008 ; Poland, 2010a). Ils sont aussi un peu plus importants que ceux estimés pour les médecins généralistes en France pour les hivers 2004-2005 (66 %, DREES 2010), 2005-2006 (74,3 %, Nicolay, 2008) et 2008-2009 (74,8 %, Jestin, 2011). L'objectif de la loi de santé publique de 2004 pour la vaccination

Constitution du panel de médecins généralistes libéraux exerçant en France métropolitaine et dans trois régions

En juin 2010, un nouveau panel de médecins généralistes libéraux a été mis en place grâce à un partenariat entre la DREES, les observatoires régionaux de la santé (ORS) et les unions régionales des professions de santé (URPS) de trois régions (Bourgogne, Pays de la Loire et Provence-Alpes-Côte d'Azur). Il fait suite à un précédent panel conduit de 2007 à 2009 dans cinq régions françaises. Ce nouveau panel, national et doté de trois extensions régionales, sera interrogé pendant trois ans, selon la périodicité d'une enquête par semestre. Le dispositif proposera des enquêtes transversales notamment sur l'économie du cabinet, le temps travaillé et les attitudes et pratiques des médecins dans la prise en charge de problèmes de santé spécifiques (santé mentale, dépendance de la personne âgée).

Construction de l'échantillon

La base de sondage a été obtenue à partir du répertoire ADELI qui recense l'ensemble des professions de santé réglementées par le code de la santé de la famille et de l'aide sociale. Un appariement avec le Système national d'information interrégimes de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Sniiram) a permis de ne retenir que les praticiens ayant perçu au moins un euro d'honoraires dans l'année et d'ajouter un indicateur de son activité libérale. Les médecins avec un exercice exclusivement salarié (médecins hospitaliers, en centre de santé), ayant des projets de cessation d'activité ou de déménagement à moins d'un an et ceux ayant un mode d'exercice particulier (MEP) exclusif (homéopathie, acupuncture...) ont été exclus. Les échantillons ont été constitués par tirages aléatoires stratifiés sur le sexe, l'âge (moins de 49 ans, 49 à 56 ans, 57 ans et plus), le type de la commune d'exercice (urbaine, périurbaine, rurale) et le volume d'activité du médecin (faible, moyen, élevé). Le taux de réponse obtenu n'a pas été identique pour toutes les strates. Ainsi, les données ont été pondérées ex-post afin que les résultats obtenus sur les échantillons enquêtés dans chaque région et au niveau national soient représentatifs de l'ensemble des médecins généralistes libéraux exerçant sur chaque territoire. La précision des résultats peut être estimée dans chaque échantillon (national et régional) par le calcul d'intervalles de confiance.

La première vague d'enquête a eu lieu entre juin et décembre 2010. Au total, 8 320 médecins ont été sollicités par courrier puis par téléphone (entretiens réalisés à l'aide du système CATI : Computer Assisted Telephone Interview) pour aboutir à un échantillon de 2 628 répondants. Les taux de participation (rapport entre le nombre de médecins éligibles ayant accepté de participer au panel et le nombre de médecins éligibles joignables) des médecins dans le panel ont varié entre l'échantillon national (33 %) et les échantillons régionaux (45,7 % à 49 %). Ces derniers s'avèrent relativement homogènes du point de vue du sexe et de l'âge, mais différents pour le volume d'activité des médecins, leurs zones, secteurs et structures d'exercice, ainsi que la pratique occasionnelle d'un mode d'exercice particulier (tableau).

Questionnaire

Le questionnaire comportait 61 questions sur, notamment :

- *Les sources et moyens de se former et de se tenir informé sur la vaccination et la grippe A/H1N1* (9 questions) : évaluation des pratiques professionnelles, formation médicale continue, sources et supports d'information ;
- *Les pratiques de prévention* (8 questions) relatives au dépistage de cancer du sein et du col de l'utérus, à la recherche de sang dans les selles, au bilan lipidique et à diverses vaccinations : rappels hépatite B, rougeole, varicelle, coqueluche et vaccinations contre le pneumocoque et la grippe saisonnière ;
- *Les opinions des médecins relatives à la vaccination en général* (9 questions) : opinion sur la vaccination dans la pratique quotidienne, discussion des bénéfices et des risques avec les patients, opinion sur le fait que certains vaccins soient rendus obligatoires ;

- *Grippe A/H1N1 : le médecin dans le dispositif de soins* (15 questions) : opinions des médecins sur la vaccination prioritaire des professionnels de santé, l'organisation de la campagne ; recommandations de vaccination des médecins à leurs patients, vaccination des médecins eux-mêmes, freins à la vaccination ;

- *Grippe A/H1N1 : l'information sur la vaccination et l'épidémie* (9 questions) : sources d'information utilisées, satisfaction vis-à-vis des informations reçues, perceptions des médecins sur l'information des patients.

Analyses statistiques

Les comparaisons interrégionales ont été réalisées à l'aide du test du χ^2 de Pearson pour les variables de stratification et du test du χ^2 de Rao Scott pour les autres variables afin de prendre en compte les strates et les poids.

Des analyses de régression logistique simples et multiples ont été réalisées, sur les quatre échantillons, sans pondération, afin de décrire les facteurs associés au fait de déclarer s'être fait vacciner contre la grippe A/H1N1, d'une part, et le fait, d'autre part, d'avoir conseillé aux adultes jeunes dans des groupes à risque de se faire vacciner (régressions logistiques multinomiales, dans ce dernier cas). Les variables ont été introduites et sélectionnées selon une procédure pas-à-pas descendante en ajustant sur le sexe, l'âge, les caractéristiques de la zone d'exercice et le volume d'activité.

Un score de satisfaction d'information des médecins généralistes a été construit en additionnant les réponses aux items de la question « Pensez-vous que l'information dont vous avez disposé a été pertinente concernant : l'hygiène des mains ; le port du masque ; le traitement anti-viral ; l'utilité de la vaccination ; les effets secondaires du vaccin ; la gravité de la maladie ; les mesures d'hygiène au cabinet » (alpha de Conbach : 0,81). Plus le score est élevé, plus le médecin est satisfait.

Par ailleurs, la variable « modalités d'information sur les maladies infectieuses et la vaccination » a été construite par analyse factorielle des correspondances multiples (suivie d'une classification ascendante hiérarchique) des 9 questions concernant les sources d'informations utilisées par les médecins sur la vaccination en général et la mise à jour des connaissances sur les maladies infectieuses. La même méthode a été employée pour construire la variable « sources d'information sur la grippe A/H1N1 ».

Description des échantillons régionaux et du national

	Bourgogne	Pays de la Loire	PACA	National	P (entre régions)
Effectifs	296	457	444	1 431	
Sexe					0,01
Hommes	71,3	74,1	70,6	72,7	
Femmes	28,7	25,9	29,4	27,3	
Âge (écart type)	51,4 (8,4)	50,9 (8,1)	51,7 (8,1)	51,6 (8,3)	0,37
Zone d'exercice					<0,0001
Rural	36,5	28,9	8,7	20,7	
Périurbain	22,1	20,9	8,9	18,0	
Urbain	41,4	50,2	82,4	61,3	
Volume d'activité en nombre d'actes					<0,0001
Moins de 2 849	17,8	15,3	36,2	22,1	
Entre 2 849 et 5 494	55,7	54,3	49,2	52,9	
Plus de 5 494	26,5	30,4	14,5	25,0	
Secteur conventionnel					<0,0001
Secteur 1	87,4	93,8	85,6	90,3	
Autre	12,6	6,2	14,4	9,7	
Structure d'exercice					<0,0001
En cabinet de groupe / autre	48,2	67,9	48,4	53,5	
Seul	51,8	32,1	51,6	46,5	
Pratique un MEP de façon occasionnelle	8,5	9,9	13,6	13,6	0,05

ENCADRÉ 2

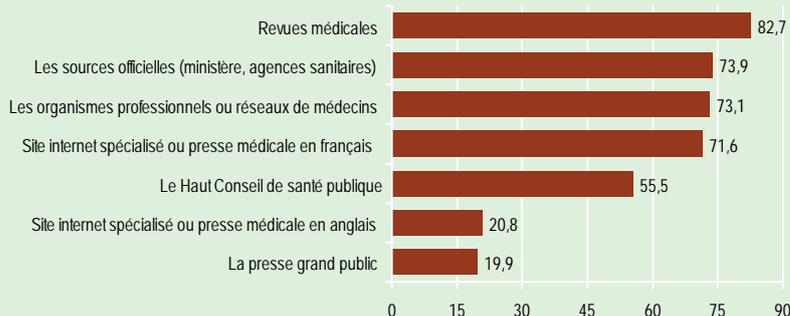
La campagne de vaccination contre le virus pandémique A/H1N1 en France

En juillet 2009, les autorités sanitaires françaises ont décidé de mettre en œuvre une campagne de vaccination de masse contre la grippe pandémique A/H1N1, suivant les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (WHO, 2009). L'objectif était de garantir deux injections du vaccin pandémique A/H1N1 à 75 % de la population française. La vaccination a été proposée en priorité aux professionnels de santé (à partir du 20 octobre 2009), aux personnes vivant dans l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois et aux personnes âgées de 2 à 64 ans à risque de complications de la grippe A/H1N1 (à partir du 12 novembre 2009) et aux femmes enceintes et aux nourrissons de 6 mois à 2 ans (à partir du 20 novembre 2009).

En juin 2010, la couverture était estimée à 7,95 %, soit 5,16 millions de personnes vaccinées parmi les 64,94 millions invitées à se faire vacciner. Le taux était maximal (20,7 %) chez les enfants âgés de 6 à 23 mois, diminuait avec l'âge pour atteindre 3,1 % chez les jeunes de 18-24 ans et augmentait entre 5 et 8 % chez les adultes plus âgés. Les taux les plus faibles étaient constatés dans les trois régions du sud de la France (Bone *et al.*, 2010).

GRAPHIQUE 1

Sources d'informations qui ont permis aux médecins généralistes de construire leur point de vue sur la grippe A/H1N1 et le vaccin (en %).



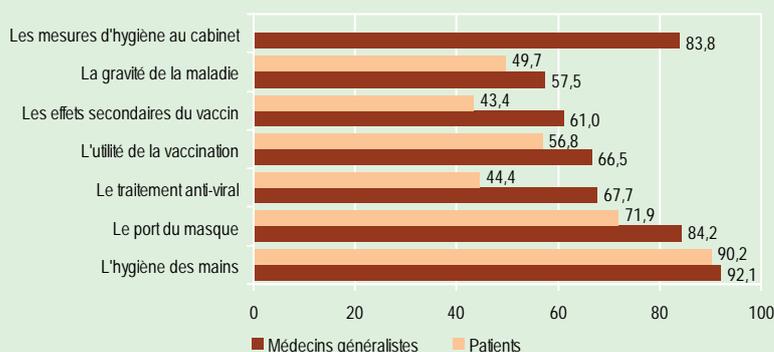
Note • Au total, 11,7 % se déclarent non informés.

Champ • Médecins généralistes de l'échantillon national, données pondérées.

Sources • DREES, URPS, ORS, Panel d'observation des pratiques et des conditions d'exercice en médecine de ville, juin-décembre 2010.

GRAPHIQUE 2

Opinion des médecins généralistes sur la pertinence de l'information qu'ils ont reçue et qu'ont reçue leurs patients (en %)



Champ • Médecins généralistes de l'échantillon national, données pondérées.

Sources • DREES, URPS, ORS, Panel d'observation des pratiques et des conditions d'exercice en médecine de ville, juin-décembre 2010.

contre la grippe saisonnière est d'atteindre une couverture d'au moins 75 % dans tous les groupes cibles.

Des médecins majoritairement favorables à la vaccination des professionnels de santé contre la grippe pandémique A/H1N1 en juillet 2009

Lors de l'enquête (été 2010), 67 % des médecins ont déclaré qu'en juillet 2009 ils étaient d'accord avec la vaccination en priorité des professionnels de santé contre la grippe A/H1N1, avec un pourcentage moindre en région PACA (60 % contre 72 % en Pays de la Loire et en Bourgogne). Ce résultat est cohérent avec celui d'une enquête réalisée auprès des médecins généralistes de ville de quatre régions françaises entre juin et septembre 2009 qui constatait que 62 % d'entre eux étaient disposés à se faire vacciner contre la grippe A/H1N1 (Schwarzinger *et al.*, 2010b). Dans la présente enquête, trois quarts des médecins répondent que leur opinion est restée inchangée dans les mois suivant juillet 2009. Mais elle est devenue favorable pour 23,4 % des médecins réticents à cette priorité au départ : ces médecins étaient plus fréquemment des femmes, en cabinet de groupe, très favorables à la vaccination dans leur pratique et vaccinées contre la grippe saisonnière. L'opinion vis-à-vis de la vaccination prioritaire est devenue négative chez 23,7 % des médecins favorables au départ : ceux-ci n'avaient pas de caractéristiques socioprofessionnelles particulières (âge, sexe, modalités d'exercice), mais étaient significativement moins favorables à la vaccination en général et moins régulièrement vaccinés contre la grippe saisonnière. Moins d'un quart des médecins généralistes (moins d'un cinquième en PACA) était favorable, lors de l'enquête, à ce que la vaccination pandémique soit obligatoire.

Un quart des médecins favorables à l'organisation de la campagne de vaccination en centres dédiés

Lors de l'enquête, trois médecins sur quatre se déclarent plutôt pas ou

pas du tout favorables à l'organisation de la campagne de vaccination en centre dédié. Ce pourcentage varie peu selon les trois régions. La grande majorité des médecins (environ huit sur dix) déclare être équipée pour administrer les vaccins à son cabinet (moyens de réception, de stockage et d'administration des vaccins en doses multiples). Cependant, ils sont moins nombreux à déclarer avoir les moyens d'organiser des séances de vaccination au cabinet (60 %) ou de gérer les formulaires de pharmacovigilance et de traçabilité (51 %).

Un avis globalement favorable sur les informations reçues, mais plus mitigé sur le niveau d'information des patients

La majorité des médecins déclare s'être construit un point de vue sur la grippe A/H1N1 et le vaccin pandémique à partir des revues médicales (83 %), des sources officielles – ministère de la Santé, agences, Haut Conseil de la santé publique – (74 %), des organismes professionnels ou réseaux de médecins (73 %), des sites Internet spécialisés et de la presse médicale en français (72 %, graphique 1). Quant à l'information reçue, plus de huit médecins sur dix la jugent pertinente en ce qui concerne les mesures d'hygiène des mains et le port du masque. Une large majorité considère aussi les patients correctement informés sur ce point. Par contre, moins d'un médecin sur deux considère les patients correctement informés s'agissant de la gravité de la maladie, du traitement antiviral et des effets secondaires du vaccin (graphique 2).

Les médecins ont aussi été interrogés sur leur perception des freins à la vaccination contre la grippe A/H1N1 tels qu'exprimés par leurs patients. D'après eux, les principaux freins pour les patients étaient les informations contradictoires diffusées dans les médias (95 %), la crainte des effets secondaires (85 %), le manque de confiance dans les pouvoirs publics (81 %), le manque de données fiables sur l'efficacité du vaccin (69 %) et la faible gravité de l'épidémie (64 %) (graphique 3). Les résultats

d'une autre étude montrent que les craintes des patients vis-à-vis d'effets secondaires du vaccin pandémique ont pu être alimentées par de multiples facteurs : la diffusion dans les médias d'informations sur des cas de syndrome de Guillain Barré, les incertitudes sur la sécurité de l'adjuvant, la procédure accélérée d'autorisation de mise sur le marché et l'évocation de possibles conflits d'intérêts entre les experts et les laboratoires pharmaceutiques producteurs du vaccin (Schwarzinger *et al.*, 2010b).

Six médecins sur dix vaccinés contre la grippe A/H1N1

Six médecins sur dix¹ se sont fait vacciner contre la grippe A/H1N1, majoritairement (84 %) en novembre 2009. Chez les médecins qui ne se sont pas fait vacciner contre la grippe pandémique, les principaux freins vis-à-vis de cette vaccination étaient les informations contradictoires diffusées dans les médias (77 % contre 65 % chez les médecins vaccinés), le manque de confiance dans les pouvoirs publics (69 % contre 50 %), la faible gravité de l'épidémie (66 % contre 43 %), mais aussi le manque de données fiables sur l'efficacité du vaccin (62 % contre 34 %) et la crainte des effets secondaires (55 % contre 18 %).

Les analyses toutes choses égales par ailleurs englobant l'échantillon national et les échantillons régionaux n'indiquent pas de différence signifi-

cative selon le sexe, l'âge et le volume d'activité, mais une vaccination plus fréquente des médecins en cabinet de groupe par rapport à ceux exerçant seuls (tableau 1). Elles indiquent une vaccination moindre des médecins en région PACA et plus fréquente en Bourgogne, par rapport à l'échantillon national, suggérant que d'autres facteurs, non documentés dans cette étude (qui pourraient être liés, par exemple, à la formation ou à la reconnaissance des enjeux de santé publique) sont probablement associés au comportement de vaccination des médecins.

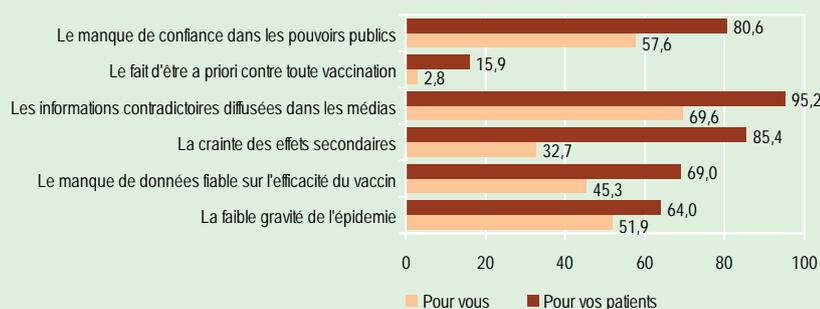
Le facteur le plus fortement associé à la vaccination pandémique des médecins généralistes est la vaccination personnelle régulière contre la grippe saisonnière, comme observé déjà dans d'autres études (Chor *et al.*, 2009 et Schwarzinger *et al.*, 2010b).

D'autres facteurs associés à la vaccination pandémique traduisent des attitudes et comportements favorables à la vaccination en général et à celle contre la grippe pandémique en particulier (tableau 1). Les médecins ayant eu, dans leur patientèle, des patients hospitalisés pour une infection grippale pandémique et percevant probablement la gravité de l'épidémie de façon plus aiguë, se sont aussi vaccinés plus fréquemment. Par ailleurs, l'utilisation de sources d'information autres que celles relatives aux autorités de santé (détaillées dans le graphique 1) pour se forger une

1. Dans l'échantillon national, la part des médecins qui ont déclaré s'être fait vacciner est, au seuil de 95 % de confiance, comprise entre 60,3 % et 61,2 % (données pondérées).

GRAPHIQUE 3

Opinion des médecins généralistes sur les freins à la vaccination



Champ • Médecins généralistes de l'échantillon national, données pondérées.

Sources • DREES, URPS, ORS, Panel d'observation des pratiques et des conditions d'exercice en médecine de ville, juin-décembre 2010.

opinion sur la vaccination est associée à une moindre vaccination pandémique des médecins : ceci suggère que l'accès à des informations contradictoires a pu semer le doute dans l'esprit des médecins ou renforcer des réticences, selon la confiance accordée aux sources. Un résultat similaire est observé pour les médecins privilégiant l'auto-formation pour se tenir informés sur les maladies infectieuses et la vaccination. Par contre, les médecins inscrits à « DGS-urgent » et ceux ayant un score élevé de satisfaction vis-à-vis de l'information sur la vaccination se sont vaccinés plus que les autres.

Dans les analyses toutes choses égales par ailleurs, seule la perception, comme freins à la campagne de vaccination, de la faible gravité de l'épidémie, de la crainte des effets secondaires ou d'un manque de données fiables sur l'efficacité du vaccin, était associée à une moindre vaccination des médecins contre la grippe pandémique. Les raisons pouvant expliquer les faibles taux de couverture de la vaccination pandémique constatés dans la majorité des pays incluent notamment une faible perception des risques individuels liés à la grippe pandémique. Celle-ci s'est traduite par une absence d'intention de se vacciner d'autant plus fréquente qu'elle était associée à un manque de confiance dans l'information diffusée par les pouvoirs publics (Poland 2010b).

La vaccination contre la grippe A/H1N1 majoritairement conseillée par les médecins généralistes aux jeunes appartenant à des groupes à risque

La majorité des médecins a été consultée souvent à très souvent, soit au cabinet (68 %) soit par téléphone (71 %), pour donner un avis sur cette vaccination. On peut donc penser que les médecins généralistes de ville ont effectivement joué un rôle important dans la décision des personnes de se faire vacciner ou non comme cela a été souligné par ailleurs (Schwarzinger *et al.*, 2010a).

Ils étaient 71 % (78 % en Bourgogne, 65 % en PACA) à conseiller aux adultes jeunes appartenant à un groupe à risque (femmes enceintes, enfants en bas âge, personnes atteinte de pathologies chroniques telles que le diabète, l'asthme, etc.) de se faire vacciner, tandis qu'un médecin sur cinq n'a pas donné d'avis dans un sens ou l'autre (17 %

en Bourgogne, 25 % en PACA, graphique 4). Chez les médecins vaccinés contre la grippe pandémique, 89 % ont fait cette recommandation, et chez les médecins non vaccinés, 46 %. Pour les adultes jeunes n'appartenant pas à un groupe à risque, 40 % des médecins ont conseillé la vaccination mais le pourcentage de sans avis passait à 39 % (graphique 5).

■ TABLEAU 1

Facteurs associés au fait d'avoir déclaré s'être fait vacciner contre la grippe A/H1N1 (régression logistique, données non pondérées, N=2 624)

Variables explicatives		OR	p
Caractéristiques professionnelles			
Échantillon	National	Ref	
	Bourgogne	1,61	0,01
	Pays de la Loire	1,32	0,08
	PACA	0,66	0,01
Exercez-vous ?	Seul	Ref	
	En cabinet de groupe/autre	1,4	0,0045
Attitudes et comportements de prévention			
Modalité d'information sur les maladies infectieuses et la vaccination*	Pas de formation particulière	Ref	
	Formation encadrée	0,78	0,15
	Auto-formation	0,67	0,02
Avis sur la vaccination dans votre pratique quotidienne	Pas du tout à plutôt favorable	Ref	
	Très favorable	1,36	0,01
Vaccination anti-coqueluche à jour	Non	Ref	
	Oui	1,55	<.0001
Vaccinations contre la grippe saisonnière sur les trois derniers hivers	0	Ref	
	1 – 2	2,52	<.0001
	3	5,64	<.0001
Attitudes vis-à-vis de la vaccination A/H1N1			
Vacciner en priorité les professionnels de santé	Pas favorable	Ref	
	Favorable	3,53	<.0001
Organisation de la vaccination en centre dédié	Pas du tout favorable	Ref	
	Plutôt pas favorable	2,16	<.0001
Rendre obligatoire la vaccination des professionnels de santé	Très/plutôt favorable	2,72	<.0001
	Non / NSP / NR	Ref	
	Oui	3,35	<.0001
Sources d'information sur la grippe A/H1N1			
Sources d'information*	Tous types	Ref	
	Autorités de santé	1,36	0,05
	Autres que les autorités de santé	0,94	0,70
Inscrit à « DGS - urgent »	Non	Ref	
	Oui	1,37	0,01
Score de satisfaction d'information des MG*		1,12	0,0001
Opinions sur les freins à la vaccination A/H1N1 pour eux-mêmes			
La faible gravité de l'épidémie	Non	Ref	
	Oui	0,53	<.0001
Le manque de données fiables sur l'efficacité du vaccin	Non	Ref	
	Oui	0,7	0,0036
La crainte des effets secondaires	Non	Ref	
	Oui	0,44	<.0001
Pratique vis-à-vis de la vaccination A/H1N1			
Sollicitation par téléphone pour donner un avis sur la vaccination	Parfois/jamais	Ref	
	Très souvent/souvent	1,31	0,03
Hospitalisation de patients pour grippe A/H1N1	Non	Ref	
	Hospitalisation en médecine, avec réanimation ou décès	1,93	<.0001

Pourcentage de paires concordantes : 89,4 %

Régression logistique ajustée sur l'âge, le sexe, la zone d'exercice et le volume d'activité, variables non significatives au seuil de 5 % dans ce modèle.

* voir méthode de construction dans l'encadré 1.

Chez les médecins vaccinés, 57 % ont fait cette recommandation, et chez les médecins non vaccinés, 14 %. Ces deux comportements de recommandation sont positivement associés. Au total, seuls 31 % des médecins considèrent que la vaccination contre la grippe A/H1N1 aurait dû être obligatoire pour les groupes à risques.

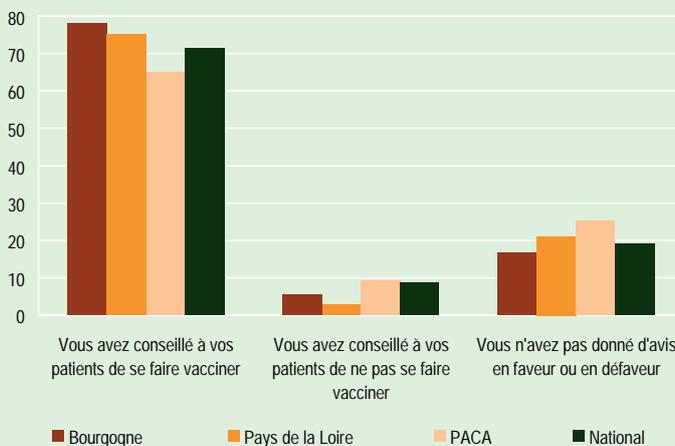
Les analyses toutes choses égales par ailleurs indiquent que l'âge, la zone d'exercice et le volume d'activité n'étaient pas associés à la recommandation du vaccin pandémique aux groupes à risques. Par contre les médecins de sexe féminin n'ont pas donné d'avis sur la vaccination plus souvent que leurs confrères (tableau 2). Les autres

facteurs associés à cette recommandation étaient, dans l'ensemble, similaires à ceux associés à la vaccination du médecin lui-même. En revanche, certains nouveaux facteurs apparaissent : en particulier, le fait de discuter très souvent des bénéfices et des risques de la vaccination avec les patients s'avère lié à une moindre recommandation du vaccin pandémique dans les groupes à risque, ce indépendamment d'une opinion a priori contre toute vaccination. L'interprétation de ce résultat n'est pas univoque : il pourrait signifier que, dans leur processus de décision de recommandation du vaccin pandémique, ces médecins sont plus sensibles aux risques potentiels des vaccins, tels que perçus par les médecins eux-mêmes ou par leurs patients. Par ailleurs, les médecins considérant que les informations contradictoires diffusées au sujet de la vaccination pandémique dans les médias constituaient un frein à cette vaccination n'ont pas donné d'avis aux patients plus souvent que les autres : là encore, ceci suggère le rôle central de l'information, durant la campagne, sur les comportements relatifs à la vaccination pandémique.

L'expérience des médecins généralistes de ville dans la prise en charge de la grippe saisonnière semble s'être ainsi traduite, majoritairement, dans des comportements favorables à la vaccination des groupes à risque (y compris les médecins généralistes eux-mêmes) contre la grippe A/H1N1. Les résultats indiquent aussi que ces comportements étaient associés aux attitudes des médecins généralistes à l'égard de la vaccination et/ou de la prévention, antérieures à la pandémie. Enfin les résultats de cette étude apportent un retour d'expérience sur l'organisation d'une campagne de vaccination dans un contexte d'épidémie nouvelle, utile pour la gestion de futures épidémies et l'anticipation des freins à la vaccination.

GRAPHIQUE 4

Conseil des médecins généralistes aux adultes jeunes appartenant à un groupe à risque sur la vaccination contre la grippe A/H1N1 (en %)

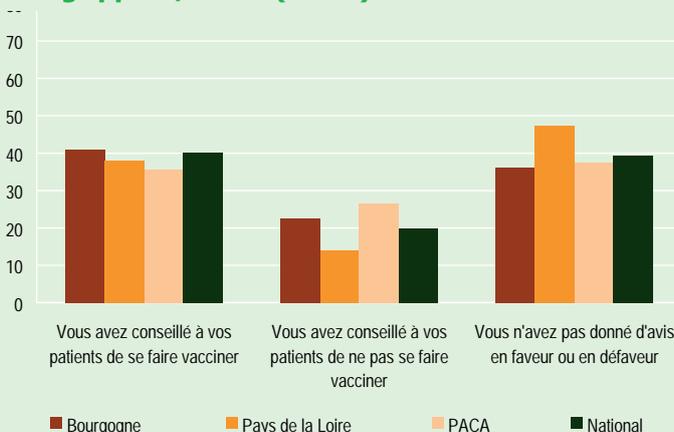


Champ • Médecins généralistes libéraux, données pondérées.

Sources • DREES, URPS, ORS, Panel d'observation des pratiques et des conditions d'exercice en médecine de ville, juin-décembre 2010.

GRAPHIQUE 5

Conseil des médecins généralistes aux adultes jeunes n'appartenant pas à un groupe à risque sur la vaccination contre la grippe A/H1N1 (en %)



Champ • Médecins généralistes libéraux, données pondérées.

Sources • DREES, URPS, ORS, Panel d'observation des pratiques et des conditions d'exercice en médecine de ville, juin-décembre 2010.

■ TABLEAU 2

Facteurs associés à la recommandation du vaccin pandémique par les médecins généralistes aux adultes jeunes appartenant à un groupe à risque
(régression logistique multinomiale, données non pondérées, N=2 604)

Variables explicatives		Recommander de se faire vacciner (n=1886)*		Ne pas donner d'avis (n=523)*	
		OR	p	OR	p
Caractéristiques sociodémographiques et professionnelles					
Échantillon	National	Ref		Ref	
	Bourgogne	1,58	0,12	1,35	0,34
	Pays de la Loire	2,46	0,01	3,28	0,0002
	PACA	1,27	0,26	1,42	0,12
Sexe	Homme	Ref			
	Femme	1,49	0,07	1,79	0,01
Attitudes et comportements de prévention					
Avis sur la vaccination dans votre pratique quotidienne	Pas du tout à plutôt favorable	Ref		Ref	
	Favorable	1,61	0,01	1,3	0,14
Discuter des bénéfices et des risques de vaccination avec vos patients	Parfois/rarement ou jamais	Ref		Ref	
	Souvent	1,15	0,56	0,87	0,57
	Très souvent	0,62	0,04	0,67	0,1
Attitudes vis-à-vis de la vaccination A/H1N1					
Vacciner en priorité les professionnels de santé	Pas favorable	Ref		Ref	
	Favorable	2,91	<,0001	1,13	0,54
Organisation de vaccination en centre dédié	Pas du tout favorable	Ref		Ref	
	Plutôt pas favorable	1,97	0,01	1,54	0,11
	Très/plutôt favorable	1,91	0,01	1,07	0,79
Rendre obligatoire la vaccination des groupes à risque	Non	Ref		Ref	
	Oui	2,4	0	1,72	0,03
Sources d'information sur la grippe A/H1N1					
Score de satisfaction d'information des MG		1,16	0	1,05	0,22
Opinions des MG sur les freins à la vaccination A/H1N1 pour eux-mêmes					
Le manque de données fiables sur l'efficacité du vaccin	Non	Ref		Ref	
	Oui	0,62	0,01	0,99	0,97
Les informations contradictoires diffusées dans les médias	Non	Ref		Ref	
	Oui	1,42	0,08	1,67	0,02
Le fait d'être a priori contre toute vaccination	Non	Ref		Ref	
	Oui	0,32	0	0,43	0,01
Pratique vis-à-vis de la vaccination A/H1N1					
Consultations de patients pour obtenir un avis sur la vaccination	Parfois/rarement ou jamais	Ref		Ref	
	Très souvent/souvent	0,78	0,2	0,56	0,0043
Vaccination personnelle contre la grippe A/H1N1	Non	Ref		Ref	
	Oui	3,53	<,0001	1	0,98

Lecture • les femmes ont plus souvent que leurs confrères recommandé de se faire vacciner ou n'ont pas donné d'avis.

Régression logistique sur l'âge, la zone d'exercice et le volume d'activité, variables non significatives au seuil de 5 %.

* Recommander la vaccination pandémique ou bien ne pas donner d'avis sont comparés au fait de ne pas recommander cette vaccination (catégorie prise pour référence).

■ Pour en savoir plus

- Babcock H.M., Gemeinhart N., Jones M., et al., 2010, "Mandatory influenza vaccination of health care workers: translating policy to practice", *CID*;50:459-64.
- Blank P.R., Schwenkglenks M., Szucs T.D., 2008, "Influenza vaccination coverage rates in five European countries during season 2006/7 and trends over six consecutive seasons", *BMC Public Health*; 8:272.
- Bone A., Guthmann J-P., Nicolau J., Lévy-Bruhl D., 2010, "Population and risk group uptake of H1N1 influenza vaccine in mainland France 2009-2010: results of a national vaccination campaign" *Vaccine* 28(51):8157-61.
- Chor J.S., Ngai K.L., Goggins W.B., Wong M.C., Wong S.Y., Lee N., et al., 2009, "Willingness of Hong Kong healthcare workers to accept pre-pandemic influenza vaccination at different WHO alert levels: two questionnaire surveys", *BMJ*;339:b3391.
- DREES, 2010, *L'état de santé de la population en France, rapport 2009-2010. Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique. Collection études et statistiques.*
- Haut Conseil de la santé publique, 2010, « Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2010 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique », *BEH* 14-15, 22 avril : 123-141.
- Jestin C., Fonteneau L., Lévy-Bruhl D., Gautier A., 2011, Opinions et pratiques vaccinales des médecins généralistes. In Gautier A., dir., *Baromètre santé médecins généralistes 2009*, Saint-Denis, INPES, pp 87-115.
- Nicolay N., Lévy-Bruhl D., Fonteneau L., Jauffret-Roustide M., 2008, « Vaccination : perceptions et attitudes », In *Enquête Nicolle 2006. Connaissances, attitudes et comportements face au risque infectieux*. A Gautier, M Jauffret-Roustide, C Jestin., dir., INPES, Saint-Denis, pp 89-101.
- Poland G.A., 2010a, "Mandating influenza vaccination for health care workers: putting patients and professional ethics over personal preference", *Vaccine* 28:5757-59.
- Poland G.A., 2010b, "The 2009-2010 influenza pandemic: effects on pandemic and seasonal vaccine uptake and lessons for seasonal vaccinations campaigns", *Vaccine* 28S:D3-13.
- Schwarzinger M., Flicoteaux R., Cortaredona S., Obadia Y., Moatti J-P., 2010a, "Low Acceptability of A/H1N1 Pandemic Vaccination in French Adult Population: did the public Health Policy Fuel Public Dissonance?" *Plosone* 5(4) : e10199.
- Schwarzinger M., Verger P., Guerville M-A., Aubry C., Rolland S., Obadia Y., Moatti J-P., 2010b, "Positive attitudes of French general practitioners towards A/H1N1 influenza-pandemic vaccination: A missed opportunity to increase vaccination uptakes in the general public, 2010" *Vaccine* 28 : 2743-8.
- World Health Organization, 2010, "World now at the start of 2009 influenza pandemic", Statement to the press by WHO Director-General Dr. Margaret Chan. Geneva: WHO; June 11, 2009, accès le 25 janvier 2010, http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090713/en/index.html

Participent au comité de pilotage du projet :

pour la DREES : Muriel Barlet, François Guillaumat-Tailliet, Lucile Olier ;

pour les Observatoires régionaux de la santé : Bernadette Lémery (Bourgogne), François Tuffreau (Pays de la Loire), Yolande Obadia, Pierre Verger, Alain Paraponaris, Laure Pauvif (Paca) ;

pour les Unions régionales de professionnels de santé : Catherine Aubry, Carole Colin (Bourgogne), Thomas Héroult (Pays de la Loire), Marc-André Guerville et Jean-Claude Régi (Paca).

Attitudes et pratiques des médecins généralistes de ville relatives à la vaccination en général et à celle contre la grippe A/H1N1 en 2009