Version No :1

17 juillet 2019

Protocole de recherche

Effet de la mise en place de rappels sur les taux de vaccination au VPH: essai clinique randomisé

Docteures Jessica Ruel-Laliberté et Marie-Pier Bernard-Genest

Résidentes 3e année

Programme Obstétrique Gynécologie

Université de Sherbrooke

Docteure Korine Lapointe-Milot

Département d'Oncologie Gynécologique

Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé

Université de Sherbrooke

Déposé au Comité d'éthique de la recherche du CIUSSS de l'Estrie – CHUS

Centre de recherche du CHUS, local 2929
3001, 12e Avenue Nord
Sherbrooke, Québec
J1H 5N4

EFFET DE LA MISE EN PLACE D'APPELS DE RAPPELS SUR LES TAUX DE VACCINATION AU VPH: ESSAI CLINIQUE RANDOMISÉ

Nom et appartenance des investigateurs principaux :
Docteures Jessica Ruel-Laliberté et Marie-Pier Bernard-Genest, Résidentes 3e année, Programme Obstétrique Gynécologie, Université de Sherbrooke

Docteure Korine Lapointe-Milot, Département d'Oncologie Gynécologique, Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé, Université de Sherbrooke

Date de la soumission : Le 19 juillet 2019

1. INTRODUCTION (PROBLÉMATIQUE)

La vaccination contre le Virus du Papillome Humain (VPH) est offerte gratuitement au Québec pour les filles de 9 à 17 ans ou les femmes de moins de 26 ans avec un système immunitaire affaibli ou porteuses du VIH. (1) Or, la vaccination contre le VPH a été démontrée efficace et sécuritaire chez les femmes de 9 à 45 ans. Le vaccin nonavalent (Gardasil-9) permet de prévenir 90% des cancers du col de l'utérus, de réduire l'anxiété entourant un résultat anormal d'un test de Papanicolaou (Pap test) et d'assurer des économies importantes en soins de santé selon la catégorie d'âge.(2–5) Toutefois, plusieurs femmes sont non éligibles au programme d'immunisation québécois et doivent ainsi débourser plusieurs centaines de dollars ou encore, faire une demande à leurs assurances privées afin d'avoir accès au vaccin, réduisant ainsi considérablement les taux de vaccination chez cette population. (6)

EST-CE UNE ÉTUDE PILOTE? NON.

1A. RECENSION DES ÉCRITS

Une étude provenant de l'Université McGill s'est intéressée à évaluer une population d'étudiants universitaires recrutés au terme de la semaine de prévention du cancer du col de l'utérus par l'entremise d'un questionnaire incluant, entre autres, leurs barrières face à la vaccination, leur désir futur d'être vaccinés et leur niveau de connaissances sur le VPH. Ainsi, trois obstacles majeurs ont été identifiés soit le manque d'accès à un médecin ou à une infirmière (25%), les motifs financiers (25%) et la perception que leur niveau de risque est faible (7%). Aussi, 63% des répondants ont indiqués ne pas avoir l'impression d'être à risque de développer un cancer du col de l'utérus et ce, même si 88% des participants

savaient que le VPH était une cause importante de cette maladie. (7) Un sondage effectué en 2005 par le Health Information National Trend Survey aux États-Unis supporte également le faible niveau de connaissance quant au cancer du col de l'utérus démontrant que seulement 40% des femmes avaient entendu parler du VPH et que moins de 50% savaient que le virus étaient associés au cancer du col.(8) Selon Holcomb et al, les femmes veulent, cependant, en savoir plus sur cette maladie et sur la manière dont elles peuvent la prévenir.(9) À nouveau, Anhang al, supporte le désire des femmes dans connaitre davantage sur la transmission du VPH, la prévention, les traitements disponibles et les risques associés à cette infection.(10)

En raison du faible niveau de connaissance sur le cancer du col de l'utérus des études se sont penchées sur les moyens de promouvoir la vaccination. Une étude malaysienne s'est penchée au moyen de focus groupes incluant les parents d'enfants éligibles au programme de vaccination un an suivant sa mise en marché. Ils ont conclu que de développer un message de santé public axé sur la susceptibilité de l'infection au VPH et son lien avec le cancer du col est le meilleur moyen de convaincre les parents de vacciner leurs enfants.(11) Une autre étude a évalué l'acceptabilité du vaccin contre le VPH chez les parents d'enfants âgés entre 10-15 ans aux États-Unis.(12) Or, le taux de parents en faveur de la vaccination suite à la lecture d'un formulaire sur le VPH est passé de 55% à 75%.

Au-delà d'informer les patients sur les motifs derrière l'immunisation contre le VPH, serait-il intéressant de les rappeler suite à l'obtention d'une prescription vaccinale?

Une revue systématique incluant plus de 60 études sur l'utilisation de message texte comme outil de rappel pour différents soins de santé, a démontré qu'il existe très de peu d'études de bonne qualité sur le sujet.(13) Ils ont tout de même noté que 77% des études (46/60) ont démontré un effet bénéfique. En ce qui a trait plus spécifiquement à la vaccination, des études sur le concept du rappel ont été effectuées surtout en immunisation chez la clientèle pédiatrique. En effet, une étude randomisée effectuée au Nigéria a déterminé qu'une mère qui reçoit un rappel par téléphone ou message texte a plus tendance à compléter toutes les doses du calendrier d'immunisation de son enfant (57% vs 47%).(14)

Il n'existe à ce jour aucune littérature évaluant la mise en place de rappel éducatif pour augmenter le taux de vaccination contre le VPH, et ce, particulièrement chez une population à risque.

OBJECTIF, HYPOTHÈSES TESTÉES OU QUESTION DE RECHERCHE

Objectif principal :

-Établir si la mise en place d'appels de rappels augmente les taux de vaccination au VPH.

Objectifs secondaires :

-Évaluer les facteurs qui incitent les femmes à ne pas se faire vacciner.

-Évaluer le nombre de cytologies anormales suite au dépistage et déterminer si le taux de vaccination augmente chez les femmes suite à un résultat de cytologie anormale.

-Évaluer le pourcentage de vaccination selon la présence ou non de facteurs de risque (tabagisme, nombre de partenaires sexuels).

2. MÉTHODE DE L'ÉTUDE

Nous proposons un essai clinique randomisé à simple insu (les participantes ne seront pas activement informées des différences entre le groupe ''expérimental'' et le groupe ''contrôle'' afin de prévenir les biais de réponse).

3. POPULATION À L'ÉTUDE

Population cible : Toutes les femmes de 18 à 45 ans non vaccinées contre le VPH. Afin de répondre à nos objectifs de recherche, nous cherchons à sélectionner des femmes non vaccinées et chez qui le vaccin contre le VPH a été démontré efficace (donc de 9 à 45 ans). Puisque les filles de 9 à 17 ans sont déjà couvertes par le programme québécois d'immunisation, notre population cible est constituée des femmes de 18 à 45 ans qui ne sont pas vaccinées.

Échantillon : Un sous-groupe de femmes de 18 à 45 ans non vaccinées contre le VPH qui seront choisies au hasard.

4. ÉCHANTILLONNAGE

Toutes les femmes de 18 à 45 ans non vaccinées contre le VPH qui se seront présentées dans l'une des cliniques de dépistage du cancer du col durant la semaine de prévention du cancer du col de l'utérus (15 au 19 octobre 2019) ou qui auront été rencontrées à notre kiosque de prévention qui aura lieu durant un weekend d'octobre au Carrefour de l'Estrie et qui nous aurons indiqué qu'elles ne sont pas vaccinées contre le VPH seront contactées pour participer à l'étude. À noter que cette année, nous offrirons des cliniques de dépistage à la clinique

externe de gynécologie du CHUS, à la clinique médicale des sommets, à la clinique universitaire de l'Université Bishops et à la clinique universitaire de l'Université de Sherbrooke. Les patientes pourraient être directement recrutées si elles se présentent à la clinique externe de gynécologie du CHUS ou au Carrefour de l'Estrie. Si elles sont rencontrées dans l'une des autres cliniques de dépistage, on leur offrira de l'information sur le projet de recherche et elles décideront si elles veulent être contactées afin de faire partie du projet de recherche.

Notre échantillon sera subdivisé en deux groupes : le groupe ''expérimental'' qui recevra un rappel sur la vaccination au VPH par téléphone ou par courriel à un et trois mois et le groupe ''contrôle'' qui ne recevra aucun rappel sur la vaccination au VPH. L'échantillonnage sera ''de convenance'' puisque toutes les personnes qui accepteront de participer seront inclues dans l'étude. Nous proposerons une compensation pour les gens qui acceptent de participer à l'étude (carte-cadeau). L'échantillon sera représentatif de la population puisqu'il comportera autant des femmes qui consultent un médecin (cliniques de dépistage), mais aussi des femmes de la population générale (Carrefour de l'Estrie).

5. TAILLE DE L'ÉCHANTILLON ET CRITÈRES INCLUSION / EXCLUSION

Il n'existe pas d'études randomisées ayant mesuré l'effet de la mise en place de rappels chez les femmes adultes sur le taux de vaccination au VPH. Une étude de cohorte rétrospective italienne a démontré une augmentation de la vaccination de 13.8% à 30.5% chez des adolescentes ($p=0.003$) selon qu'elles fréquentaient une école qui avait mis en place des méthodes de promotion de la vaccination ou non (kiosques, rappels par courriels). (15) Un essai clinique randomisé aux États-Unis a divisé des étudiantes de 18 à 26 ans entre différents groupes soumis à des messages de promotion du vaccin donnés via différentes méthodes (promotion usuelle du vaccin par les médecins, vidéos sur des victimes du cancer du col de l'utérus, etc.) Dans le groupe ayant seulement reçu de l'information sur le vaccin lors d'une visite médicale, 6% des femmes se sont fait vacciner contre 21.8% des femmes dans le groupe ayant vu des vidéos de promotion ($p<0.05$). (16) Le calcul de taille d'échantillon ici présenté est proposé par Rosner et al. Selon la présence de deux groupes à l'étude et d'une issue dichotomique (vaccinée, pas vaccinée). Malgré que très peu de littérature soit disponible sur le sujet, nous considèrerons que notre intervention pourrait possiblement doubler à tripler le taux de vaccination chez les femmes de notre groupe ''expérimental''. Nous considèrerons un taux de vaccination qui pourrait atteindre 13% dans le groupe ''contrôle'' (ce qui représente la prévalence de la vaccination contre le VPH au Canada chez les femmes de 26 à 45 ans), et un taux de vaccination de 32.5% dans le groupe ''expérimental''

(facteur multiplicatif de 2.5). (17) Nous devrions donc recruter 71 femmes dans chaque groupe afin d'avoir une puissance de 80% et une erreur alpha de 0.05. Ce calcul a été effectué à l'aide du logiciel *ClinCalc*.(18)

L'année dernière, un total de 202 femmes s'étaient présentées en gynécologie durant la semaine de prévention du cancer du col de l'utérus et 180 d'entre elles avaient complété le sondage de satisfaction. Chez les femmes de 26 à 45 ans, nous évaluons à 13% la vaccination contre le VPH, puisqu'elles n'ont jamais été visées par le programme québécois de vaccination et donc nécessitent une prescription médicale pour avoir accès au vaccin (ce qui représente un potentiel d'environ 87 femmes à recruter seulement à la clinique externe du CHUS selon nos données de l'année dernière). Cet estimatif provient d'une revue systématique canadienne qui a évalué à 13.58% le pourcentage de femmes adultes vaccinées actuellement contre le VPH au Canada. (17) Chez les femmes de 18 à 25 ans, nous évaluons à 77% le taux de vaccination (selon les données du MSSS sur le taux de vaccination chez cette population), ce qui représente un potentiel d'environ 5 femmes à recruter seulement à la clinique externe du CHUS. (19) On ajoute ensuite les femmes qui seront rencontrées au Carrefour de l'Estrie, à la clinique universitaire de l'Université de Sherbrooke et à la clinique universitaire de l'Université Bishops.

Le nombre total de patientes à recruter est 142 (majeures, aptes).

Critères d'inclusion :

- Être une femme âgée de 18 à 45 ans
- Ne jamais avoir été vaccinée contre le VPH
- Parler et comprendre le français sans aide

Critères d'exclusion :

- Statut vaccinal contre le VPH inconnu

6. RECRUTEMENT DES SUJETS ET CRITÈRES DE PARTICIPATION

Les patientes pourraient être directement recrutées si elles se présentent à la clinique externe de gynécologie du CHUS ou à la clinique médicale des sommets. Durant la consultation pour le dépistage du cancer du col, les patientes se font demander si elles sont vaccinées ou non contre le VPH. Si les patientes répondent qu'elles ne sont pas vaccinées, elles se font parler du vaccin et se font donner une prescription pour le vaccin (traitement standard pour toutes les patientes, qu'il y ait un projet de recherche en cours ou pas). À ce moment, le gynécologue ou la résidente en gynécologie demanderont à la patiente non vaccinée si elle serait intéressée à participer à un projet de recherche. Si elle est intéressée, la personne en charge de la cytologie (gynécologue ou résident) lui expliquera le projet et fera signer son consentement. Le jeudi précédent la semaine de prévention du cancer du col de l'utérus, lors d'une période de cours obligatoire adressés aux résidents et gynécologues, les deux co-chercheures présenteront le projet et l'information à donner aux patientes lors du consentement dans un souci de standardisation. Un rapport écrit de cette formation sera également transmis à tous les résidents et gynécologues participation à la semaine de sensibilisation.

Si les patientes sont rencontrées dans l'une des autres cliniques de dépistage (à l'extérieur de la clinique du CHUS ou de la clinique médicale des sommets), on leur offrira de l'information sur le projet de recherche (dépliant) et elles décideront si elles veulent laisser leurs coordonnées afin d'être contactées par l'une des co-chercheures afin d'expliquer le projet. Afin de limiter les déplacements pour ces patientes, le consentement sera obtenu de manière verbale par l'une des co-chercheures (Jessica Ruel-Laliberté ou Marie-Pier Bernard-Genest).

Si les patientes sont rencontrées au Carrefour de l'Estrie, la co-chercheure Marie-Pier Bernard-Genest sera présente afin de fournir l'information sur le projet de recherche et faire signer le consentement aux patientes.

La méthode de recrutement sera la même autant pour le groupe ''expérimental'' que le groupe ''contrôle'' puisqu'elles ne seront pas encore randomisées à cette étape du projet.

Le groupe dans lequel les patientes vont avoir été randomisées ne sera pas à l'insu des co-chercheures. La randomisation sera effectuée par blocs, afin de limiter les déséquilibres de nombre de patientes entre les deux groupes. Les blocs comprendront chacun quatre patientes et il y aura un total de six blocs différents. (20) Un générateur de séquences aléatoires permettra de créer la liste de l'ordre des blocs, qui sera créée avant le début du recrutement.(21) Cette liste d'ordre

des blocs qui déterminera l'allocation de chaque patiente ne sera connue que par une seule co-chercheure et sera enregistrée sur un seul ordinateur protégé par un mot de passe.

Les seuls inconvénients pour les patientes sont d'avoir un (groupe ''contrôle'') ou quelques (groupe ''expérimental'') suivis téléphoniques. Aucune visite n'est prévue.

7. VARIABLES ET COLLECTE DES DONNÉES

Variable	**Comment sera-t-elle mesurée?**	**Instrument**
Appels de rappels (variable indépendante)	Appel téléphonique à 1 mois et à 3 mois post-randomisation pour répondre aux questions sur le vaccin et promouvoir les effets escomptés.	Chaque appel effectué pour chaque patiente sera noté dans notre base de données.
Vaccination (variable dépendante)	Oui : nombre de doses Non	Questionnaire téléphonique à 1,3 6 mois post-recrutement.
Raison de non vaccination	Raisons de ne pas s'être fait vacciner : ▪ Coût ▪ A perdu la prescription ▪ Ne sais pas où aller ▪ Ne voit pas l'importance ▪ Ne veut pas être vaccinée ▪ Craintes des effets secondaires ▪ Autre	Questionnaire téléphonique à 1, 3 6 mois post-recrutement.
Cytologie	Anormale Normale	Dossier médical (rapport de cytologie).

Tabagisme	Oui Non Ancien	Questionnaire au recrutement.
Nombre de partenaires sexuels dans la dernière année	En chiffre	Questionnaire au recrutement.
Scolarité	Secondaire DEP Collégial Universitaire	Questionnaire au recrutement.

La collecte de données s'effectuera à l'aide d'une grille de données Excel. Il s'agit d'une grille de données anonyme codifiée selon le numéro d'entrée dans l'étude de chaque patiente. Elle sera complétée par l'étudiante-chercheur qui procèdera à l'extraction des données à partir des dossiers ARIANE des patientes à l'étude et des appels effectués directement aux patientes. Les numéros de dossiers ARIANE correspondant aux numéros d'entrée dans l'étude seront disponibles dans une deuxième base de données Excel. Les deux grilles seront en tout temps sous la responsabilité de l'étudiante-chercheur.

De manière à compléter la base de données : consultations externes, rapports pathologiques et cytologiques, données démographiques seront révisés.
À la fin de l'étude, les bases de données seront remises par clef USB à un investigateur principal afin que celui-ci les conserve pour une durée de 5 ans. Les documents sur les autres ordinateurs seront supprimés.

8. DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

Le rôle de l'investigateur du projet ainsi que des co-chercheures est de recruter les patientes, faire remplir le consentement, faire les appels de rappels aux patientes du groupe ''expérimental'' et de rappeler toutes les patientes au jour 180 afin de vérifier le statut vaccinal. Ces mêmes personnes sont aussi responsables de la collecte des données et de faire l'analyse de celles-ci. Advenant le cas où le projet de recherche obtenait une bourse du département de gynéco-obstétrique (5000$), une infirmière de recherche serait engagée afin de faire les appels de rappels aux patientes. Elle serait formée afin d'uniformiser le discours qu'elle aurait avec chacune des patientes.

Groupe ‘’expérimental’’

Recrutement jour 1	Appel 1 Jour 30	Appel 2 Jour 90	Appel 3 Jour 180
Randomisation Questionnaire A (éligibilité)	Script A Questionnaire B	Script B Questionnaire B	Questionnaire B

Groupe ‘’contrôle’’

Recrutement jour 1	Appel 1 Jour 180
Randomisation Questionnaire A (éligibilité)	Questionnaire B

Recrutement : Les patientes éligibles auront été rencontrées initialement dans le cadre de la semaine de dépistage du cancer du col (15 au 19 octobre 2019). Durant cette semaine de dépistage, le département de gynéco-obstétrique rencontre plus 200 femmes en clinique externe de gynécologie du CHUS, sans compter celles rencontrées au kiosque d’information sur le cancer du col au Carrefour de l’Estrie et celles qui seront vues cette année dans d’autres cliniques de dépistage (Université de Sherbrooke et Université Bishops). Si la patiente potentiellement éligible fait son test de dépistage en clinique externe de gynécologie du CHUS, à la clinique médicale des sommets (la clinique des gynécologues du CHUS) ou est rencontrée au kiosque du Carrefour de l’Estrie, elle sera vue directement par une personne ayant reçu une formation de standardisation, soit apte à obtenir son consentement signé. Dans les autres

cliniques, les médecins participant à cette semaine de dépistage seront mis au courant du projet de recherche et offriront de l'information sur le projet de recherche (dépliant) aux femmes non vaccinées. Ces femmes potentiellement éligibles décideront alors si elles veulent laisser leurs coordonnées afin d'être contactée par téléphone par l'une des co-chercheures afin d'expliquer le projet. Afin de limiter les déplacements pour ces patientes, le consentement pour ces patientes sera obtenu de manière verbale par l'une des co-chercheures (Jessica Ruel-Laliberté ou Marie-Pier Bernard-Genest).

Questionnaire A et randomisation : Une fois le consentement signé, la patiente se verra attribuer un identifiant unique (numéro d'entrée dans l'étude) selon l'ordre de signature du consentement. Le Questionnaire A (voir annexes) sera rempli par l'une des co-chercheures avec la patiente soit par téléphone, soit directement par la patiente lors de sa visite en clinique. Le Questionnaire A est identique pour les deux groupes de randomisation, il sera donc rempli dès la signature du consentement, afin de limiter les appels et les visites. Selon la liste de randomisation entre les groupes préalablement préparée, cet identifiant unique sera associé à un groupe de randomisation.

Interventions : Les deux appels téléphoniques de rappel pour le groupe ''expérimental'' seront uniformisés à l'aide de scripts (voir annexes-script A et script B). Ces appels seront effectués par soit l'une des co-chercheures ou une infirmière de recherche qui aura été formée sur les effets du vaccin contre le VPH et le cancer du col. Afin de minimiser les pertes au suivi, l'heure et la date de chaque tentative d'appels sera notée dans la base de données. Les appels seront préférablement effectués de soir la semaine. Un courriel sera envoyé à la patiente avec de l'information sur la vaccination au bout de trois appels manqués pour chacun des scripts. La durée de chaque appel/chaque script sera inférieure à cinq minutes. Lors de chacun de ces appels, le questionnaire B sera aussi rempli afin de monitorer la couverture vaccinale. Cependant, seul le questionnaire B mesuré à 180 jours servira à mesurer les issues.

Mesure des issues (questionnaire B) : Toutes les patientes seront appelées au jour 180 post-randomisation afin de répondre au questionnaire B. Ces appels seront effectués par soit l'une des co-chercheures ou l'infirmière de recherche, s'il y a lieu. Afin de minimiser les pertes au suivi, l'heure et la date de chaque tentative d'appels sera notée dans la base de données. Les appels seront préférablement effectués de soir la semaine. Un courriel sera envoyé à la patiente avec un lien vers un questionnaire web (exactement les mêmes questions que le questionnaire B) au bout de trois appels manqués.

Les analyses seront effectuées selon le principe d'intention-de-traiter. C'est donc dire qu'une patiente du groupe ''expérimental'' que nous n'aurions pas réussi à joindre pour les deux scripts, mais qui répondrait au questionnaire B resterait quand même dans le groupe ''expérimental''. Ceci dit, les patientes qui ne rempliront pas le questionnaire B dans les deux groupes se verront exclues des analyses de l'issue primaire (taux de vaccination) et des issues secondaires.

9. ANALYSE DES DONNÉES

Une description des deux groupes sera d'abord effectuée avec des statistiques descriptives pour les principales données démographiques (âge, nombre de partenaires, tabagisme, lieu de résidence, etc.) via le questionnaire A. L'objectif principal sera évalué en comparant le pourcentage de vaccination à six mois dans les deux groupes à l'aide du test du Chi-carré. En analyse secondaire, des analyses de sous-groupe seront effectuées à l'aide du test du Chi-carré afin de comparer le pourcentage de vaccination à six mois selon le résultat de la cytologie (anormale ou normale) et selon la présence de facteurs de risque (tabagisme, nombre de partenaires sexuels). Des statistiques descriptives présenteront aussi les facteurs les plus fréquemment rapportés par les patientes dans les deux groupes qui décideront de ne pas se faire vacciner.

10. LIMITES DE L'ÉTUDE

La majorité des patientes seront recrutée lors de cliniques de dépistages pendant la semaine de prévention du cancer du col de l'utérus où elles se seront inscrites de leur propre chef. Ces femmes tel qu'étudié l'année dernière via un qualité de l'acte, ont des taux de cytologies anormales inférieures à ceux générés annuellement au CHUS de Fleurimont (soit de 2,5% vs 5-7%). Ceci s'explique probablement, par un biais de volontariat laissant présager des facteurs de risques moindre chez cette population à l'étude. Toutefois, nous évaluerons les facteurs de risques au sein de cette population et nous nous assurerons de faire des analyses de sous-groupes pour déterminer tel que stipulé dans les objectifs secondaires si la présence de facteurs de risques influence le taux de vaccination. Aussi, avec un nombre peu élevé de cytologies anormales, il y aura peu de données pour évaluer l'un de nos objectifs secondaires, soit de déterminer l'impact d'une cytologie anormale sur la vaccination. Nous devrions, donc, analyser cette sous question avec un bémol en raison de la taille d'échantillon qui risque d'être trop faible pour générer une puissance adéquate.

Également, il s'agit d'une étude incluant seulement la population de l'Estrie, ce qui pourrait nuire éventuellement à la validité externe de l'étude. Il serait intéressant

de réévaluer dans un deuxième temps une population provenant de la semaine de prévention du cancer du col de l'utérus de Montréal ou encore, de Québec. L'étude couvre tout de même plusieurs secteurs de la ville, incluant la clinique médicale des sommets, l'Université Bishop et le CHUS de Fleurimont et les personnes recrutées au kiosque du carrefour de l'Estrie, ce qui augmente la taille d'échantillon, la localisation géographique au sein de la région et une population plus variée étant plus représentative de la réalité.

La durée de l'étude pourra également limiter la collecte de données. Si jamais une femme ne se fait pas vacciner suite au premier rappel mais le fait lors du second rappel (à 3 mois) nous pourrons probablement évaluer à 6 mois seulement si elle a reçu la première dose et non le calendrier vaccinal en son entier. Cependant, de données démontrent qu'une seule dose du calendrier vaccinale pourrait entrainer un effet protecteur et que donc, le simple fait d'être parvenu à influencer positivement les patientes à recevoir la première dose s'avère prometteur.(22)

Il est également à noter que cette étude ne sera pas à l'aveugle. Il serait difficile voire impossible pour les chercheurs et les participantes de ne pas savoir qu'elles se font questionner à 1 et 3 mois. Le fait de connaître de quel groupe fait partie les participantes ne changera rien en collecte de données étant donnée la nature même de l'étude visant à influencer positivement les patientes du groupe ''expérimental'' lors d'un appel téléphonique uniformisé sans que le groupe ''contrôle'' ne soit contacté. Quant aux patientes, elles ne connaitront pas l'objectif final de l'étude pour éviter d'être influencées à se faire vacciner si elles se trouvent dans le groupe ''expérimental''.

De plus, lors de la collecte de données, l'honnêteté des participantes quant à leur statut vaccinal est primordiale. Il faut, toutefois, composer avec le risque de biais de désirabilité sociale. Afin d'amoindrir ce risque, nous ne dévoilerons pas au participantes l'objectif exact de l'étude quant à savoir l'effet des rappels sur les taux de vaccination pour ne pas les influencer à vouloir plaire à leur interlocuteur lors des questionnaires.

11. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

La considération éthique principale en lien avec notre étude est le respect de la confidentialité des patientes. Afin de minimiser les risques de bris de la confidentialité, deux bases de données sont utilisées : une première anonyme et une seconde contenant la concordance entre les numéros de dossier ARIANE, les coordonnées de la patiente inscrites dans son formulaire de consentement et le numéro d'entrée dans l'étude de chaque patiente. Ces deux fichiers seront en possession et sous la responsabilité de l'étudiante-chercheur en tout temps. La base de données clef sera verrouillée à l'aide d'un mot de passe sur l'ordinateur personnel de l'étudiante qui sera lui-même également verrouillé.

12. RETOMBÉES ANTICIPÉES

À la suite de cette étude, on notera un impact direct sur le nombre de femmes ayant reçu le vaccin prophylactique. Considérant que nous recruterons 71 femmes par groupe et que le taux de vaccination peut atteindre 13% dans le groupe ''contrôle'' et 32.5% dans le groupe ''expérimental'', nous devrions vacciner 32 femmes de plus. Or, tel que formellement décrit dans la littérature, la vaccination contre le virus VPH réduit l'incidence des maladies associées à ce virus, soit les dysplasies cervicales, vaginales, vulvaires et anales, de même que les verrues génitales.(23) Il a été démontré que le gardasil 9-nonavalent prévient plus de 90% des cancers du col de l'utérus. (2,24) Les patientes vaccinées auront des bénéfices établies sur au moins de 10 ans, au-delà cette période aucune donnée n'est disponible pour le moment.(25)

Pour ce qui est des effets secondaires, selon une étude randomisée comparant le vaccin nonavalent vs quadrivalent incluant 14215 patientes, elles sont majoritairement (90,7%) pour le gardasil-9 associées à une réaction au site d'injection (douleur, œdème, érythème, prurit). Les autres effets secondaires fréquents (55,8%) sont des manifestations systémiques transitoires ne nécessitant pas d'intervention médicale (fatigue, étourdissement, nausée, fièvre, céphalée). Le seul effet grave noté est la réaction allergique survenant, selon la littérature, chez 1.7 cas par million de doses administrées.(22) Or, la sécurité du vaccin est très bien établie dans la littérature et ce dernier, est approuvé par l'Organisation Mondiale de la Santé.(26)

Si l'on parvient à démontré que le rappel permet d'accroître le nombre de patientes vaccinées suite à une prescription, il serait intéressant de l'appliquer dans les différentes cliniques à travers la province de Québec. Une méthode simple pouvant entrainer des effets positifs majeurs sur la santé des femmes tel que décrit précédemment. Il sera également pertinent de mieux connaître les facteurs de risque de la population vaccinée versus non vaccinée, pour mieux ciblé les campagnes de vaccination.

DIFFUSION DES RÉSULTATS

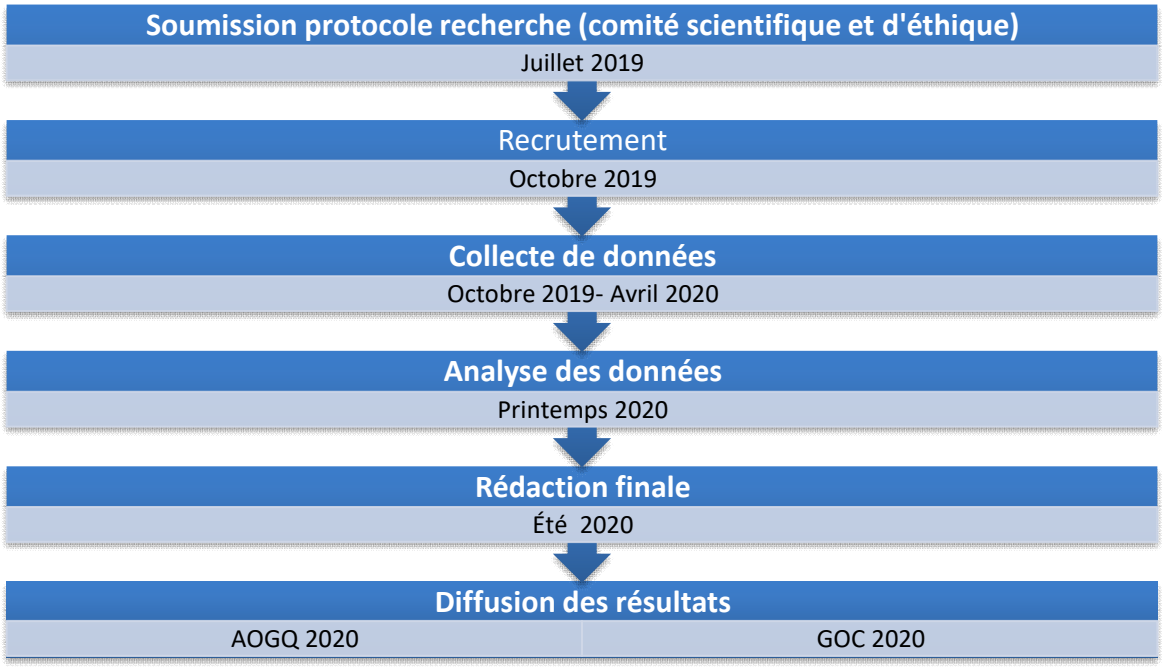
a. Présentation

Suite à la complétion de l'étude, les résultats seront présentés au département d'Obstétrique-Gynécologie du *Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke* dans le cadre de la *Journée de la Recherche Jean-Marie Moutquin* en janvier 2021. Nous voulons également diffuser les résultats lors de congrès provinciaux ou canadiens d'Obstétrique-Gynécologie ou d'Oncologie-Gynécologique (*Association des Obstétriciens et Gynécologues du Québec*, *Société de Gynécologie Oncologique du Canada*).

b. Publication

Un article scientifique sera rédigé à la suite de cette étude. Nous espérons réussir à le publier dans une revue avec révision par les pairs à facteur d'impact élevé, telle que *Journal of Obstetrics and Gynaecology of Canada, Journal of Obstetrics and Gyneacology Canada, ou Gynecologic Oncology*.

13. ÉCHÉANCIER



14. BUDGET (SOURCE DE FINANCEMENT)

Les frais engendrés par cette étude sont liés à la papeterie nécessaire à l'impression des documents produits ainsi qu'au temps relié à l'appel des patientes et seront assumés par le département d'Obstétrique-Gynécologique. Dans le cadre de la semaine de dépistage du cancer du col utérin, le département de gynécologie reçoit une commandite de *MERCK* afin de payer de la publicité

servant à promouvoir nos cliniques de dépistage (contrat signé en compagnie du département des partenariats économiques du CHUS chaque année depuis maintenant trois ans). Un montant non utilisé des commandites des éditions précédentes sera utilisé afin d'offrir une carte-cadeau de 20$ à toutes les patientes qui auront complété tous les appels (autant dans le groupe ''expérimental'' que dans le groupe ''contrôle'') en guise de compensation. MERCK n'a aucun droit de regard sur ce projet de recherche, ni sur le protocole, ni sur les données qui seront recueillies. Une copie du contrat avec MERCK est disponible en annexe.

15. RÉFÉRENCES

1. Gouvernement du Québec. Admissibilité – Programme de vaccination contre les infections par les virus du papillome humain (VPH) [Internet]. [cited 2019 Jul 9]. Available from: https://www.quebec.ca/sante/conseils-et-prevention/vaccination/programme-de-vaccination-contre-les-infections-par-les-vph/admissibilite/
2. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, Iversen O-E, de Andrade RP, Ault KA, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2017 Nov 11;390(10108):2143–59.
3. Harper DM. Why am I scared of HPV? CA Cancer J Clin. 2004 Oct;54(5):245–7.
4. Armstrong EP. Prophylaxis of cervical cancer and related cervical disease: a review of the cost-effectiveness of vaccination against oncogenic HPV types. J Manag Care Pharm. 2010 Apr;16(3):217–30.
5. The cost-effectiveness of human papillomavirus screening for cervical cancer. A review of recent modelling studies. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Jul 17]. Available from: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.acces.bibl.ulaval.ca/pubmed/15682286
6. Monographie du produit. Gardasil 9 (vaccin recombinant nonvalent contre le virus du papillome humain) [Internet]. Merck Canada; 2016. Available from: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00037506.PDF
7. Piedimonte S, Leung A, Zakhari A, Giordano C, Tellier P-P, Lau S. Impact of an HPV Education and Vaccination Campaign among Canadian University Students. J Obstet Gynaecol Can. 2018 Apr;40(4):440–6.
8. Tiro JA, Meissner HI, Kobrin S, Chollette V. What do women in the U.S. know about human papillomavirus and cervical cancer? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007 Feb;16(2):288–94.
9. Holcomb B, Bailey JM, Crawford K, Ruffin MT. Adults' knowledge and behaviors related to human papillomavirus infection. J Am Board Fam Pract. 2004 Feb;17(1):26–31.
10. Anhang R, Wright TC, Smock L, Goldie SJ. Women's desired information about human papillomavirus. Cancer. 2004 Jan 15;100(2):315–20.
11. Wong LP. Preventing cervical cancer through human papillomavirus vaccination: perspective from focus groups. J Low Genit Tract Dis. 2009 Apr;13(2):85–93.
12. Davis K, Dickman ED, Ferris D, Dias JK. Human papillomavirus vaccine acceptability among parents of 10- to 15-year-old adolescents. J Low Genit Tract Dis. 2004 Jul;8(3):188–94.
13. Kannisto KA, Koivunen MH, Välimäki MA. Use of mobile phone text message reminders in health care services: a narrative literature review. J Med Internet Res. 2014 Oct 17;16(10):e222.
14. Ekhaguere OA, Oluwafemi RO, Badejoko B, Oyeneyin LO, Butali A, Lowenthal

ED, et al. Automated phone call and text reminders for childhood immunisations (PRIMM): a randomised controlled trial in Nigeria. BMJ Glob Health. 2019;4(2):e001232.
15. Poscia A, Pastorino R, Boccia S, Ricciardi W, Spadea A. The impact of a school-based multicomponent intervention for promoting vaccine uptake in Italian adolescents: a retrospective cohort study. Ann Ist Super Sanita. 2019 Jun;55(2):124–30.
16. Hopfer S. Effects of a narrative HPV vaccination intervention aimed at reaching college women: a randomized controlled trial. Prev Sci. 2012 Apr;13(2):173–82.
17. Bird Y, Obidiya O, Mahmood R, Nwankwo C, Moraros J. Human Papillomavirus Vaccination Uptake in Canada: A Systematic Review and Meta-analysis. Int J Prev Med [Internet]. 2017 Sep 14 [cited 2019 Jul 10];8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5625360/
18. Kane S. Sample Size Calculator [Internet]. ClinCalc. [cited 2019 Jul 10]. Available from: https://clincalc.com/stats/samplesize.aspx
19. Stratégies de promotion de la vaccination contre les virus du papillome humain (VPH) dans le cadre du programme de vaccination scolaire : évaluation des facteurs favorables et des barrières [Internet]. Institut national de sant ̌publique du Qub̌ec; 2017. Available from: https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2268_strategie_promotion_vaccination_vph_programme_scolaire.pdf
20. Pérol D. Randomisation, stratification, ajustement, minimisation.... En pratique? [Internet]. Centre de lutte contre le cancer Leon Berard; 2016. Available from: http://www.biennalecancerologie.org/2016/wp-content/uploads/2016/03/Intervention-PEROL-VILLANUEVA.pdf
21. RANDOM.ORG - True Random Number Service [Internet]. [cited 2019 Jul 10]. Available from: https://www.random.org/
22. Gouvernement du Québec. Avis sur le calendrier de vaccination contre le virus du papillome humain (VPH) [Internet]. Available from: https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2368_calendrier_vaccination_virus_papillome_humain.pdf
23. Christensen ND. Emerging human papillomavirus vaccines. Expert Opin Emerg Drugs. 2005 Feb;10(1):5–19.
24. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncol. 2010 Nov;11(11):1048–56.
25. Ferris D, Samakoses R, Block SL, Lazcano-Ponce E, Restrepo JA, Reisinger KS, et al. Long-term study of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. Pediatrics. 2014 Sep;134(3):e657-665.
26. Frazer IH, Cox JT, Mayeaux EJ, Franco EL, Moscicki A-B, Palefsky JM, et al. Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases. Pediatr Infect Dis J. 2006 Feb;25(2 Suppl):S65-81, quiz S82.