

Année 2020

2020-TOU3-1101

2020-TOU3-1102

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE SPECIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement
par

Sarah BOYER et Fabien DELMAS

Le 06 Octobre 2020

Évaluation du rapport coût-utilité de la généralisation de la vaccination contre les papillomavirus humains aux garçons : méta-revue systématique de la littérature

Directeurs de thèse :

Dr. Julien ARTIGNY et Dr. Julie DUPOUY

JURY :

Monsieur le Professeur Pierre MESTHE Président
Monsieur le Docteur Thierry BRILLAC Assesseur
Madame le Docteur Julie DUPOUY Assesseur
Monsieur le Docteur Julien ARTIGNY Assesseur

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2019

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. ÁBBAL Michel	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire Associé	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. VAYSSÉ Philippe
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges		
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette		
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline		
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean		
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel		
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.		
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri		
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean		
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.		
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel		
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean		
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard		
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard		
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles		
Professeur Honoraire	M. FRAYSSÉ Bernard		
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques		
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle		
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		
Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques		
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis		
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard		
Professeur Honoraire	M. HOFF Jean		
Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis		
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves		
Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques		
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche		
Professeur Honoraire	M. LARENG Louis		
Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy		
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck		
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves		
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul		
Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François		
Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude		
		Professeur Honoraire	Professeur ADER Jean-Louis
		Professeur Honoraire	Professeur ALBAREDE Jean-Louis
		Professeur Honoraire	Professeur ARBUS Louis
		Professeur Honoraire	Professeur ARLET Philippe
		Professeur Honoraire	Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
		Professeur Honoraire	Professeur BOCCALON Henri
		Professeur Honoraire	Professeur BOUTAULT Franck
		Professeur Honoraire	Professeur BONEU Bernard
		Professeur Honoraire	Professeur CARATERO Claude
		Professeur Honoraire	Professeur CHAMONTIN Bernard
		Professeur Honoraire	Professeur CHAP Hugues
		Professeur Honoraire	Professeur CONTE Jean
		Professeur Honoraire	Professeur COSTAGLIOLA Michel
		Professeur Honoraire	Professeur DABERNAT Henri
		Professeur Honoraire	Professeur FRAYSSÉ Bernard
		Professeur Honoraire	Professeur DELISLE Marie-Bernadette
		Professeur Honoraire	Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
		Professeur Honoraire	Professeur JOFFRE Francis
		Professeur Honoraire	Professeur LAGARRIGUE Jacques
		Professeur Honoraire	Professeur LARENG Louis
		Professeur Honoraire	Professeur LAURENT Guy
		Professeur Honoraire	Professeur LAZORTHES Yves
		Professeur Honoraire	Professeur MAGNAVAL Jean-François
		Professeur Honoraire	Professeur MANELFE Claude
		Professeur Honoraire	Professeur MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	Professeur MAZIERES Bernard
		Professeur Honoraire	Professeur MOSCOVICI Jacques
		Professeur Honoraire	Professeur MURAT
		Professeur Honoraire	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
		Professeur Honoraire	Professeur SALVAYRE Robert
		Professeur Honoraire	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
		Professeur Honoraire	Professeur SIMON Jacques

Professeurs Emérites

Professeur ADER Jean-Louis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis
Professeur ARBUS Louis
Professeur ARLET Philippe
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur BOCCALON Henri
Professeur BOUTAULT Franck
Professeur BONEU Bernard
Professeur CARATERO Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CHAP Hugues
Professeur CONTE Jean
Professeur COSTAGLIOLA Michel
Professeur DABERNAT Henri
Professeur FRAYSSÉ Bernard
Professeur DELISLE Marie-Bernadette
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Professeur JOFFRE Francis
Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis
Professeur LAURENT Guy
Professeur LAZORTHES Yves
Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude
Professeur MASSIP Patrice
Professeur MAZIERES Bernard
Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur MURAT
Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur SALVAYRE Robert
Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE Danié (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie Thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-Entérologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALVAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLNIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOLUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-Entérologie

P.U. Médecine générale

M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé de Médecine Générale

Mme IRI-DELAHAYE Motoko

P.U. - P.H.

2ème classe

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme RUYSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves

M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Bactériologie-Hygiène

Mme MALVAUD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

2ème classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C.E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIMIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Etie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

Professeur Associé de Médecine Générale

M. STILLMUNKES André

M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Benedicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TRUDEL Stéphanie	Biochimie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.A. Médecine Générale

Mme FREYENS Anne
M. CHICOULAA Bruno
Mme PUECH Manelle

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DËSPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. RMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'adultes

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel

M.C.A. Médecine Générale

M. BIREBENT Jordan
Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme LATROUS Lella

Remerciements au Jury

Au président du jury :

Monsieur le Professeur Pierre MESTHÉ, Professeur des Universités, Médecin Généraliste.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse, et nous vous en remercions sincèrement. A travers vos enseignements, vous parvenez à transmettre votre enthousiasme et votre passion pour la médecine générale. Merci pour votre implication au sein du Département Universitaire de Médecine Générale dans la formation des futurs médecins généralistes. Merci, enfin, pour les valeurs que vous transmettez. Nous gardons en mémoire une de vos phrases : « le Médecin Généraliste est le spécialiste de la qualité de vie de ses patients ».

Au membre du jury :

Monsieur le Docteur Thierry BRILLAC, Maître de Conférences titulaire des Universités, Médecin Généraliste.

Vous nous avez fait l'honneur de prendre part au jury de cette thèse. Veuillez recevoir nos plus sincères remerciements. Merci pour votre investissement au sein du Département Universitaire de Médecine Générale, tout particulièrement au sein du Pôle de Recherche en Soins Premiers.

A nos directeurs de thèse et membres du jury :

Madame le Docteur Julie DUPOUY, Maître de Conférences titulaire des Universités, Directrice Adjointe du Département Universitaire de Médecine Générale, Médecin Généraliste.

Vous avez accepté de co-diriger ce travail de recherche nous faisant ainsi bénéficier de votre expertise méthodologique, et ce malgré vos autres responsabilités. Nous vous en remercions infiniment.

Monsieur le Docteur Julien ARTIGNY, Médecin Généraliste.

Tu as été le premier à nous faire confiance, nous donnant le soutien nécessaire pour démarrer la réalisation de ce travail de thèse. Un immense merci pour ta disponibilité et ta bienveillance, toi qui à chacune de nos rencontres t'enqueras d'abord de notre bien-être. Ta rigueur « impitoyable » nous a été très précieuse. Merci pour ton implication au sein du Département Universitaire de Médecine Générale et l'aide que tu apportes déjà à de nombreux thésards. Merci, enfin, de promouvoir la médecine générale à l'international à travers ton investissement au sein du Saint-Exupéry Network.

Merci à tous nos enseignants de DES, et membres du DUMG, pour leur investissement dans notre formation, dans la recherche et dans la promotion de notre belle spécialité.

Remerciements Personnels

Remerciements de Fabien :

À mes **Maîtres** : le Dr. Rafik BEN ACHOUR, le Dr. Béatrice MADONNA-PY, le Dr. Guilhem THOMAS, le Dr. Rosamaria VILLIERS, Madame Isabelle ROSEC, le Dr. Éric ARTIÈRES, le Dr. Gilles VERREZ, le Dr. Philippe NEKROUF, le Dr. Sylvie HEBRARD et enfin le Dr. Christine GAULIER avec qui je vais m'installer sur l'Aubrac.

À **ma famille**, pour son soutien toutes ces années.

Remerciements de Sarah :

À mes **Maîtres**, pour la transmission de leur savoir-faire et de leur savoir-être :

Dr Motoko Delahaye pour sa volonté de former au mieux les internes,

Dr Sylvie Hébrard pour ses qualités de clinicienne et de guide-touristique sur le plateau de l'Aubrac,

Dr Philippe Nekrouf pour sa rigueur et sa présence bienveillante,

Dr Christine Gaulier pour son énergie exubérante, son ouverture d'esprit et ses talents de cuisinière,

Dr Frédéric Boj pour sa qualité d'écoute et son inspirante humanité,

Dr Condemines-Lavie, Dr Pechdo, Dr Schuller pour leur confiance et l'attention apportée à nos débriefings,

Et tous Ceux que j'ai le privilège de croiser.

À ma famille :

Mes parents, pour leur présence et leur soutien indéfectibles, pour leur amour de chaque instant. Quelle chance et quel bonheur d'avoir grandi dans une famille si aimante ! J'ai pu y découvrir la vie en toute sérénité, me permettant d'être ce que je suis aujourd'hui. Merci de tout mon cœur : « Je vous aime à la folie d'amour ! »

Mon grand-frère, Nicolas, qui m'a montré qu'il fallait croire en ses rêves, et grâce à qui j'ai découvert ce qu'étaient des larmes de joie, lors de ce fameux jour de Décembre 2000 !

Ma grande-sœur, Carole, dont la bienveillance et la finesse d'esprit m'ont été indispensables à tant d'occasions. Je me sens si proche de toi.

Baptiste, Arthur, Charlotte et Clarisse, mes neveux et nièces adorés, qui me font retomber dans les joies de l'enfance !

Marie, qui m'a permis de ne jamais perdre de vue l'essentiel.

A mes amis :

Mes amis enfance, avec une pensée particulière pour toi Nadège et nos mémorables fous rires de la petite section de maternelle jusqu'au lycée,

Aude, avec qui j'ai traversé l'épreuve de la P1 : j'admire ton énergie et ta volonté !

Fabien, qui a été mon co-interne, mon colocataire, mon co-thésard et désormais mon ami. J'ai une profonde confiance en toi. Les patients du Nord Aveyron ont beaucoup de chance !

A Wangchouk, Marie-Paule, Cyril, Wilfrid, Antoine, Clémence, Lucile et tant d'autres avec qui j'avance sur le Précieux Chemin.

Un grand remerciement aussi aux secrétaires médicales, Karine, Marie-Christine et Hélène pour leur présence et leur aide durant mes stages de SASPAS.

Et pour finir, une pensée à mes décollements de rétine qui ont changé mon regard, et au Dr Susini qui a su en prendre soin.

« Tout le bonheur du monde vient d'un cœur altruiste,

et tout son malheur de l'amour de soi. »

Shantideva

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	4
MATERIEL ET METHODES	7
I. TYPE D'ETUDE	7
II. SELECTION DES ARTICLES	7
1. CRITERES D'INCLUSION	7
2. CRITERES D'EXCLUSION	8
3. SOURCES D'INFORMATION	8
4. STRATEGIE DE RECHERCHE	9
5. PROCESSUS DE SELECTION	10
6. EVALUATION DE LA QUALITE DES REVUES	11
7. EXTRACTION DES DONNEES	11
RESULTATS	12
I. SELECTION DES ARTICLES	12
II. EXTRACTION DES DONNEES	12
III. SYNTHESE DES DONNEES	16
1. EXTENSION DE LA VACCINATION AUX GARÇONS : COUT-EFFICACE ?	16
2. SYNTHESE DES PRINCIPAUX FACTEURS MODULATEURS	17
DISCUSSION	20
I. FORCES DE L'ETUDE	20
II. LIMITES DE L'ETUDE	21
III. ANALYSE	21
IV. APPLICATION A LA FRANCE	23
V. OUVERTURE	25
CONCLUSION	26
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	27
ANNEXES	32

TABLE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : Bases de données et équations de recherche retenues	9
TABLEAU 2 : Extraction des données	14

TABLE DES FIGURES

FIGURE 1 : Diagramme de flux	13
-------------------------------------	----

TABLE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Equations de recherche testées sur les différentes bases de données	32
ANNEXE 2 : Equations de recherches testées dans la littérature grise	35
ANNEXE 3 : Tableau de sélection sur les textes intégraux	37
ANNEXE 4 : Liste des articles inclus	38
ANNEXE 5 : Articles exclus et raisons de leur exclusion	39
ANNEXE 6 : Modèle de grille R-AMSTAR	41
ANNEXE 7 : Analyse de la qualité des articles selon la grille R-AMSTAR	47

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CSS : Conseil Supérieur de la Santé

CV : Couverture vaccinale

EMA : Agence Européenne du Médicament

GIN : Guidelines International Network

GSK : GlaxoSmithKline

HAS : Haute Autorité Santé

HSH : Hommes ayant des rapports Sexuels avec des Hommes

HCSP : Haut Conseil de Santé Publique

HPV : Human Papillomavirus

IC : Intervalle de Confiance

ICER : Incremental Cost-Effectiveness Ratio

MeSH : Medical Subject Heading

OMB : Office of Management and Budget

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PIB : Produit Intérieur Brut

QALYg : Quality-Adjusted Life-Year Gained

R-AMSTAR : Revised - A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews

USA : United States of America

USD : United States Dollar

INTRODUCTION

Epidémiologie

Les Papillomas Virus Humains (ou HPV pour *Human Papillomavirus*) sont une famille de petits virus. Il en existe plus d'une centaine de génotypes (1).

Ils infectent les cellules épithéliales de la peau, des muqueuses ano-génitale et buccale. Ils sont transmis par voie sexuelle avec ou sans pénétration, et représentent l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente dans le monde (2). Le préservatif ne garantit qu'une protection partielle contre leur transmission (3–6): lors d'une infection, le virus est présent sur une surface très étendue des organes génitaux et anaux (7).

La majorité des hommes et des femmes sont exposés au cours de leur vie (8). La réponse immunitaire à l'infection naturelle est plus faible chez l'homme (9). Cette infection guérit spontanément dans la majorité des cas mais sa persistance peut engendrer des dysplasies bénignes ou malignes selon le génotype impliqué. Les génotypes 6 et 11 sont les principaux pourvoyeurs de condylomes. Les génotypes 16 et 18 sont plus agressifs et responsables de cancers chez les 2 sexes. Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) reconnaissait, en 2012, cette imputabilité dans les cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin, de l'anus, du pénis, et certains cancers oropharyngés (2).

En France, ce sont plus de 30 000 nouvelles lésions précancéreuses du col de l'utérus qui sont dénombrées chaque année et 3000 nouveaux cas de cancers du col de l'utérus responsables de 1100 décès (10). L'incidence des autres cancers HPV induits est moins bien connue en France. D'après *Shield & al* et *Hartiwig & al*, l'incidence des cancers de l'anus induits par les papillomavirus en France en 2015 fut de 1457 cas dont 360 cas chez les hommes et 1097 cas chez les femmes. L'incidence du cancer oropharyngé induit par les HPV fut de 1543 cas avec un sex-ratio de 3 hommes pour 1 femme (11,12).

La prévention par la vaccination

L'efficacité des vaccins est aujourd'hui démontrée sur les lésions précancéreuses et est d'autant plus élevée que la vaccination HPV a eu lieu avant ou au cours de la 1^{ère} année de vie sexuelle (13). Au niveau du cancer du col de l'utérus, GARDASIL 9[®] offre une protection estimée à 90 % contre les cancers et 80 % contre les lésions malpighiennes

intraépithéliales de haut grade. Pour le cancer anal, la protection est estimée à 85 % (14). Les vaccins GARDASIL[®] et GARDASIL 9[®] sont également indiqués dans la prévention des condylomes.

Cependant, la couverture vaccinale (CV) reste très faible : en 2015, 14 % des jeunes filles nées en 2000, avaient reçu un schéma complet (14). Ce taux est nettement inférieur à celui d'autres pays tels que l'Australie et le Royaume-Uni où la CV est supérieure à 75% en 2017 (15). Ces pays ont montré une diminution importante du nombre de cas de lésions précancéreuses du col de l'utérus (16,17).

Généralisation de la vaccination universelle aux 2 sexes

La grande majorité des pays ayant introduit la vaccination contre les HPV ont privilégié un programme de vaccination des jeunes filles uniquement. Cette féminisation de la vaccination s'explique historiquement par le lien de causalité établi entre l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus et l'infection persistante à HPV (18).

Depuis les années 2000, les études épidémiologiques tendent à démontrer que l'infection à HPV est aussi impliquée dans d'autres cancers dont certains touchent les hommes (2).

Les premières études coût-efficacité sur la vaccination se concentraient sur les cancers féminins HPV-induits et concluaient qu'une couverture vaccinale suffisante protégerait les garçons hétérosexuels par un effet d'immunité de groupe. Ce choix de santé publique était décrit comme la stratégie coût-efficace la plus efficiente (18–22). Pourtant certains pays, y compris parmi ceux ayant une excellente couverture vaccinale, ont adopté la généralisation de la vaccination non genrée.

Aux Etats-Unis, la vaccination des garçons âgés de 11-12 ans est recommandée en routine avec le vaccin quadrivalent depuis fin 2011. En 2013, l'Australie a étendu son programme de vaccination aux garçons de 12 à 13 ans (12,19).

En 2016, en France, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) recommandait une extension de la vaccination contre les HPV aux HSH ne bénéficiant pas de l'immunité indirecte conférée par la vaccination féminine. Dans son rapport, la vaccination universelle était jugée rarement coût-efficace lorsque la prévention des seules maladies incluses dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des vaccins était considérée (19).

En 2017, le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) Belge a pourtant choisi cette stratégie en élargissant la vaccination aux deux sexes jusqu'à 26 ans. Dans ce pays où la couverture vaccinale des filles avoisine les 30%, le CSS argumente sa décision. Selon leur analyse, 25% des cancers liés à l'HPV surviennent chez les hommes, ceux-ci constituant un réservoir des virus HPV. De plus, l'immunité de groupe est plus importante lorsque les filles et les garçons sont vaccinés. Enfin, la vaccination des garçons est un moyen de les protéger avant tout rapport sexuel, que ce soit avec une partenaire féminine, mais surtout avec un partenaire masculin (23).

En 2015, seuls 4 pays dans le monde avaient adopté un programme de vaccination mixte (19). En 2018, plus de 20 pays ayant généralisé la vaccination aux garçons ont été recensés à l'occasion du Congrès EUROGIN 2018 (Congrès international et multidisciplinaire sur la vaccination HPV s'étant tenu le 10 Décembre 2018) (24,25).

En décembre 2019, la Haute Autorité de Santé Française adhère à son tour à cette stratégie d'extension de la vaccination aux garçons (26).

Les différences de stratégies vaccinales adoptées d'un pays à l'autre questionnent sur le rapport coût-efficacité d'une généralisation aux deux sexes. L'évolution des connaissances quant à l'implication des HPV dans d'autres pathologies que le cancer cervical incite à réévaluer ce rapport en intégrant les études considérant toutes les maladies associées aux HPV (27,28).

Objectif principal de l'étude

Dans toute intervention préventive, compte tenu de ressources limitées, l'analyse coût-efficacité ou coût-utilité est un élément de plus en plus considéré dans le choix des politiques de santé mises en œuvre (29–31). Dans ce contexte, nous avons réalisé une méta-revue systématique de la littérature portant sur l'analyse coût-utilité d'une vaccination neutre quant au genre, prenant en compte toutes les pathologies attribuées aux HPV.

MATERIEL ET METHODES

I. Type d'étude

La méta-revue systématique de la littérature était le type d'étude le plus adapté pour déterminer l'intérêt en termes de coût-utilité d'étendre la vaccination anti-HPV aux garçons en synthétisant les données de l'Evidence Based Medecine.

II. Sélection des articles

1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion des articles étaient définis selon les critères PICOS suivants, retenus après une première recherche bibliographique effectuée sur le sujet sans méthodologie rigoureuse :

- Population étudiée : Les hommes et les femmes immunocompétents de plus de 9 ans et résidant dans des pays ayant déjà adopté un programme de vaccination contre le papillomavirus.
- Intervention : extension de la vaccination anti-HPV aux 2 sexes.
- Comparaison : comparée aux programmes ayant adopté une vaccination réservée aux jeunes filles.
- Outcomes :
 - o Critère principal : le rapport coût-utilité (cost-effectiveness ou cost-benefit en anglais) de la vaccination neutre quant au genre, utilisant la valeur ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio).

Le rapport différentiel coût-résultats (ICER) est le rapport entre la différence de coût entre une nouvelle intervention et l'intervention usuelle (exemple vacciner les garçons ou pas) et

l'amélioration attendue en années gagnées pondérées par la qualité de vie (QALYg). Plus l'ICER est bas, plus la mesure sera coût-efficace.

Le seuil de rentabilité correspond au prix qu'accepte implicitement de payer la collectivité pour un QALY gagné. Selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), une intervention sanitaire est jugée rentable lorsque l'ICER est inférieur à 3 fois le produit intérieur brut (PIB) par habitant et très rentable s'il est inférieur à une fois le PIB par habitant.

- Critères secondaires : Principaux éléments modifiant le rapport coût-utilité (ex : coût du vaccin, couverture vaccinale...)
- Types d'études : revues systématiques, méta-analyses
- Date de publication : du 01/01/2006 au 30/11/2019
- Langues : français ou anglais

2. Critères d'exclusion

Nous avons également retenu des critères d'exclusion après une première recherche bibliographique effectuée sur le sujet sans méthodologie rigoureuse :

- Etudes dont le critère principal cible les immunodéprimés.
- Etudes dont le critère principal cible les HSH.
- Etudes qui évaluent le rapport coût-utilité sans considérer l'ensemble des pathologies associées aux HPV.

3. Sources d'information

Une recherche systématique de la littérature a été réalisée le 30/11/2019 en utilisant les moteurs de recherche : PubMed, Cochrane Library et Web of Science.

La recherche a été complétée le 07/12/2019 par une interrogation manuelle de différentes bases de données de la littérature grise ainsi que par une recherche sur Google

Scholar. Une recherche a également été menée sur le registre prospectif international des revues systématique PROSPERO afin de ne pas négliger de revues systématiques manquantes ou en cours.

Les références bibliographiques des articles sélectionnés ont enfin été étudiées afin de n'omettre aucune autre source.

4. Stratégie de recherche

De nombreuses équations de recherche ont été testées sur les différentes bases de données (Annexe 1) ainsi que dans la littérature grise (Annexe 2).

Les équations retenues pour les bases de données, permettant d'obtenir le maximum de résultats pertinents, sont présentées dans le Tableau 1.

Dans la base de données PubMed, une recherche en termes MeSH (Medical Subject Heading – thésaurus de référence dans le domaine biomédical) a été réalisée.

Pour les autres bases de données, des mots-clés similaires aux termes MeSH ont été retenus.

Tableau 1 : Bases de données et équations de recherche retenues

Base de données	Equation de recherche
PubMed	(((papillomavirus vaccine[MeSH]) OR ((HPV OR Papillomavirus OR "Human papilloma*") AND (vaccin*))) AND ("cost-benefit analysis"[MeSH] OR "cost-effectiveness" OR "cost-utility"))
Cochrane	hpv OR papilloma* AND vaccin*
Web of Science	((TS=(papillomavirus vaccine)) OR (TS=((hpv OR papillomavirus OR human papilloma*) AND vaccin*))) AND (TS=(cost-benefit analysis OR cost-effectiveness OR cost-utility)) AND (TS=(guideline OR systematic review OR meta-analysis))

* TS : recherche dans le titre et dans l'abstract

5. Processus de sélection

La sélection des articles s'est faite de manière indépendante par chacun des deux chercheurs en plusieurs étapes.

1. Identification des différentes références issues des bases de données et de la littérature grise grâce aux équations de recherche retenues ci-dessus.
2. Sélection indépendante des articles selon les critères PICOS après retrait des doublons.
 - a. Sur lecture des titres tout d'abord,
 - b. Première mise en commun sans discussion quant aux choix de chacun,
 - c. Sur lecture des résumés (abstracts) ensuite,
 - d. Deuxième mise en commun sans discussion quant aux choix de chacun.
3. Éligibilité : Récupération des articles potentiellement pertinents en texte intégral pour sélection finale par chaque chercheur en fonction des critères PICOS. 3^{ème} et dernière mise en commun avec discussion sur le choix des articles retenus par chacun. En cas de doute ou de désaccord sur l'éligibilité d'un article, nous nous en remettons à un troisième chercheur (notre directeur de thèse, le Dr. ARTIGNY Julien) pour trancher.
4. Inclusion des articles pertinents répondant aux critères de recherche dans la méta-revue.

Les articles qui semblaient initialement éligibles mais qui ont été ultérieurement exclus après lecture du texte intégral ont été répertoriés dans une liste avec les motifs de leur exclusion (Annexes 3, 4, et 5).

6. Evaluation de la qualité des revues

Les revues systématiques sélectionnées ont fait l'objet d'une analyse de leur qualité méthodologique. Cette analyse a été réalisée indépendamment par les deux chercheurs à l'aide de la grille R-AMSTAR (Revised - A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews) (Annexes 6 et 7).

7. Extraction des données

Les articles inclus dans la méta-revue ont été analysés afin d'en extraire les données de coût-efficacité ou de coût-utilité sur l'extension de la vaccination anti-HPV aux garçons (critère de jugement principal), ainsi que sur les principaux facteurs modulateurs de ce rapport coût-efficacité (critère de jugement secondaire) grâce à une grille de lecture construite à priori. Cette extraction a été réalisée de manière indépendante par les deux chercheurs.

Les données ont ensuite été mises en commun et présentées sous forme de tableau, selon un ordre de présentation défini par le score R-AMSTAR. Ce choix méthodologique a pour but de graduer la pertinence des informations selon la qualité méthodologique de la revue dont elles sont issues.

RESULTATS

I. Sélection des articles

Le processus de sélection des articles est retranscrit dans la Figure 1.

Au total, 5 références sont incluses dans notre méta-revue : 4 revues systématiques et un rapport du Haut Conseil de la Santé Publique.

Lors de la phase de sélection sur les textes intégraux, deux articles firent l'objet d'un désaccord entre les deux chercheurs quant à leur inclusion.

Ce désaccord fut résolu conformément à la méthodologie établie à priori par l'intervention d'un troisième chercheur, le Dr. ARTIGNY Julien, afin de garantir une meilleure reproductibilité.

La liste des références des articles inclus et exclus lors de la lecture des textes intégraux, ainsi que les motifs d'exclusion, est disponible en annexe (Annexe 4 et 5).

Les références bibliographiques des 5 articles retenus furent parcourues et aucun nouvel article pertinent ajouté.

II. Extraction des données

L'extraction des données pertinentes des 5 articles inclus dans notre analyse a été présentée sous forme de tableau (Tableau 2) et les articles hiérarchisés par ordre de qualité décroissante grâce aux scores obtenus à la grille R-AMSTAR (Annexe 7).

Figure 1 : Diagramme de flux

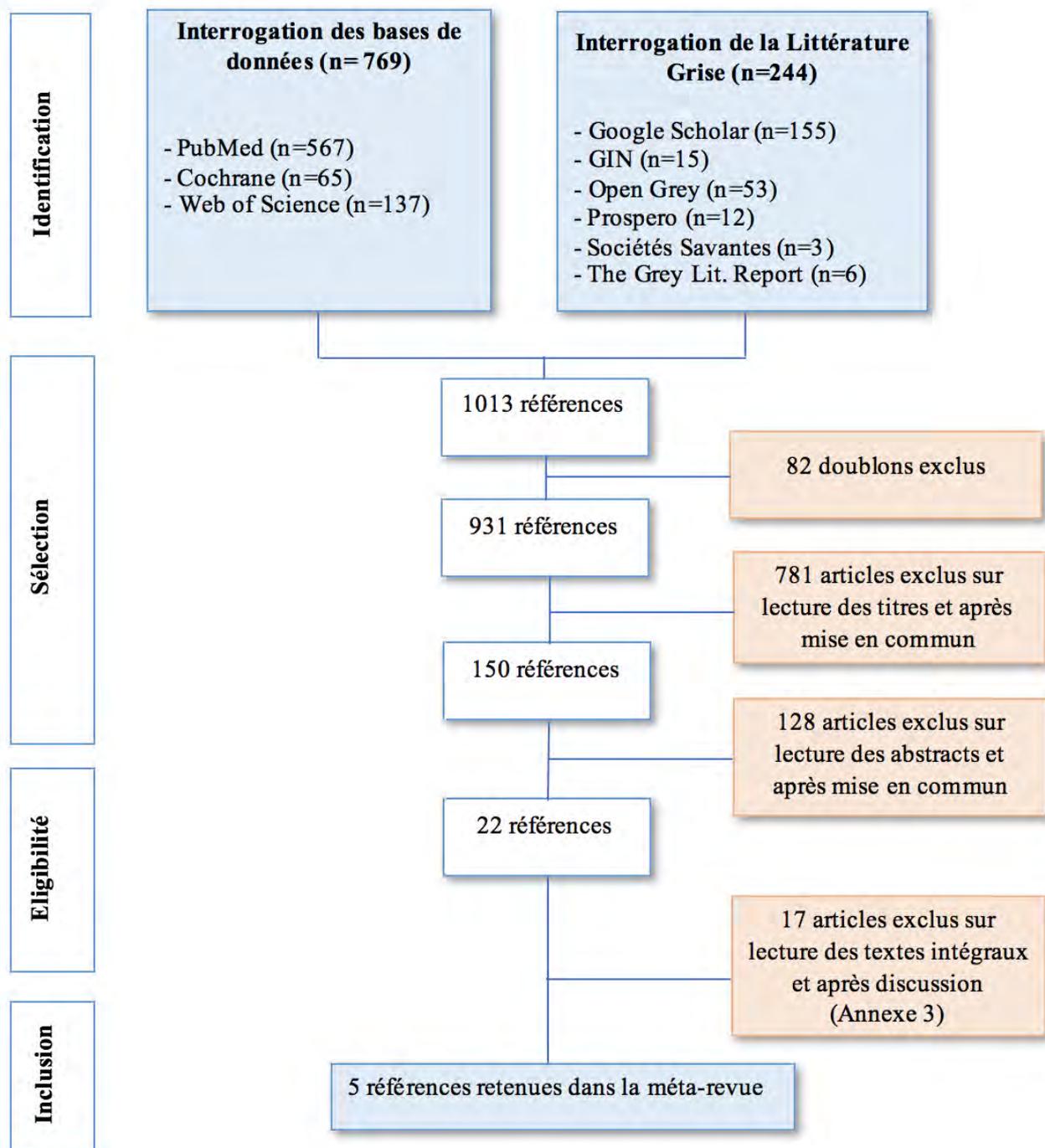


Tableau 2 : Extraction des données ^(1/2)

Auteurs	Score R-AMSTAR (/36)	Pays, Date	Pathologies incluses	Principaux résultats
Ng SS et al. (31)	SB : 24 FD : 27	Thaïlande, 2018	Ensemble des pathologies HPV-induites dans 8 études sur 14	Coût-efficacité de l'extension de la vaccination aux garçons dans 8 études sur 14 Sur ces 8 études, 6 considèrent l'ensemble des pathologies HPV-induites Au-delà de 70-80% de CV chez les filles, efforts à concentrer sur la vaccination féminine plutôt que sur l'extension aux garçons, en particulier dans les pays à faibles revenus
Ben Hadj Yahia et al. (29)	SB : 23 FD : 23	France, 2015	Ensemble des pathologies HPV-induites (paragraphe 3.3) Quelques exceptions : exclusion fréquente des cancers pénien et vaginal (faible contribution aux coûts) et de la papillomatose respiratoire récurrente (rareté des données)	Vaccination mixte pouvant être coût-efficace (5 études sur 12) à condition : - de prendre en compte toutes les maladies liées aux HPV, - que la couverture vaccinale soit inférieure à 40%, - et/ou que le prix d'une dose de vaccin soit inférieur à 75 USD
Suijkerbuijk et al. (28)	SB : 21 FD : 22	Pays-Bas, 2016	Exclusivement des études ne se limitant pas au cancer cervical	ICER issus de la comparaison du rapport coût/efficacité de la vaccination mixte comparée à la vaccination féminine : moyenne de 95 444 €/QALYg [13 700 à 261 866 €] en incluant toutes les pathologies HPV-induites A titre de comparaison, moyenne de 180 823 €/QALYg [113 778 à 292 159 €] si inclusion uniquement de la pathologie cervicale Comparaisons intra-études : ICER en moyenne 3.89 fois plus faible (IC à 95% [0,10–7,85]) dans les scénarii prenant en compte l'ensemble des pathologies HPV induites comparés à ceux restreints au seul cancer cervical
Ersilia Sinisgalli et al. (30)	SB : 21 FD : 21	Italie, 2015	Ensemble des pathologies HPV-induites dans 7 études sur 15 (sauf cancers pénien et vaginal dans 1 étude).	Pour une CV féminine de 70-80%, ICER compris entre 25 700 USD/QALYg et 290 290 USD/QALYg Sur les 7 études : - 3 concluant sur la non-rentabilité - 2 en faveur d'une rentabilité - 1 en faveur d'une rentabilité pour une CV féminine à 20% - 1 en faveur d'une rentabilité qui reste moindre qu'une simple augmentation de la CV féminine
Haut Conseil de la Santé Publique. (19)	SB : 12 FD : 12	France, 2016	Ensemble des pathologies HPV-induites (page 21 du rapport)	ICER compris entre 28 238 USD/QALYg (Merk™) et 173 805 USD/QALYg, soit de très rentable à très coûteux Coût-efficacité favorable de l'extension de la vaccination si : - considération de l'ensemble des pathologies HPV-induites - CV féminine < 40 % - CV masculine élevée

Tableau 2 : Extraction des données (2/2)

Auteurs	Facteurs modulateurs	Conflits d'intérêt/ modalités de financement
Ng SS et al. (31)	<ul style="list-style-type: none"> - Prix du vaccin - Couverture vaccinale - Prise en compte de toutes les pathologies induites par les HPV - Durée de la protection vaccinale - Taux d'actualisation 	<p>Aucun conflit</p> <p>Aucune source de financement externe</p>
Ben Hadj Yahia et al. (29)	<p>Les principaux facteurs améliorant l'ICER sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - prise en compte de l'ensemble des pathologies liées aux HPV, notamment des cancers oropharyngés. Moyenne de 500 000 USD/QALYg lorsque seul le cancer du col est considéré versus une moyenne de 150 000 USD/QALYg lorsque toutes les maladies liées aux HPV sont incluses - diminution du prix de la dose vaccinale et le nombre de doses administrées. - faible CV féminine (intervalle compris entre 25 967 USD/QALYg pour une faible couverture vaccinale (20%) et 202 785 USD/QALYg lorsque la couverture atteint 75%) <p>Autres paramètres influençant l'ICER : la variabilité des modèles de transmission, l'efficacité vaccinale, la durée de protection, l'âge de la vaccination, l'implémentation vaccinale.</p>	<p>Aucun conflit d'intérêt</p> <p>Aucune source de financement</p>
Suijkerbuijk et al. (28)	<ul style="list-style-type: none"> - Durée de protection vaccinale - Prix du vaccin - Taux d'actualisation - Prise en compte de toutes les pathologies induites par les HPV 	<p>Multiples conflits d'intérêt notamment avec GSK™ et Merck™ chez un des auteurs</p> <p>Pas de financement externe déclaré</p>
Ersilia Sinisgalli et al. (30)	<ul style="list-style-type: none"> - Prix des doses du vaccin - Schéma vaccinal - CV féminine - Nombre de pathologies liées aux HPV considérées 	<p>Aucun conflit déclaré</p> <p>Aucun résultat par recherche manuelle</p> <p>Aucun financement externe déclaré</p>
Haut Conseil de la Santé Publique. (19)	<ul style="list-style-type: none"> - Nombre de pathologies liées aux HPV considérées - CV féminine - Prix des doses vaccinales - Nombre de doses administrées 	<p>Déclaration publique d'intérêt disponible par recherche manuelle</p> <p>Conflits d'intérêt chez plusieurs auteurs</p>

III. Synthèse des données

Une analyse comparative des données extraites est réalisée afin d'améliorer le niveau de preuve du résultat principal - évaluation coût-utilité de la vaccination mixte comparée à la vaccination exclusivement féminine. Cette analyse a également pour objectif de comparer méthodologiquement les revues et d'examiner les principaux facteurs modulateurs impactant l'ICER.

Le choix de retenir des revues ne se limitant pas à la pathologie cervicale utérine a sélectionné des références récentes, publiées entre 2015 et 2018. Les 4 revues sont rédigées en anglais. Seul le rapport du Haut Conseil de la Santé Publique est rédigé en français (19). Dans ce rapport, la partie consacrée à l'analyse coût-efficacité est extraite d'une des 4 revues systématiques incluses, celle de *Ben Hadj Yahia et al* (32).

Deux revues systématiques, *Suijkerbuijk et al* et *Sinisgalli et al*, analysent uniquement l'efficacité de l'extension de la vaccination aux hommes par rapport à une vaccination exclusivement féminine, en incluant l'ensemble des maladies HPV-induites (28,33). Les 2 autres revues, *Ng SS et al* et *Ben Hadj Yahia et al*, abordent également d'autres axes d'évaluation de la vaccination contre le papillomavirus (32,34). Ces parties ne correspondent pas à notre question de recherche et n'ont donc pas été traitées.

1. Extension de la vaccination aux garçons : coût-efficace ?

Sur les 5 références retenues, 2 concluent à une rentabilité de l'extension de la vaccination aux garçons (*Ng SS et al*, *Ersilia Sinisgalli et al*), 2 concluent à une extension non coût-efficace (*Ben Hadj Yahia et al*, *HCSP*), et une ne se prononce pas mais donne une moyenne d'ICER de 94 000 €/QALYg (*Anita W. M. Suijkerbuijk et al*).

Dans toutes les revues analysées, le rapport coût-efficacité de l'extension masculine est compris dans un intervalle très large allant de 13 700 € à 290 290 USD/QALYg.

2. Synthèse des principaux facteurs modulateurs

a. Couverture vaccinale (CV) féminine

La majorité des études incluses dans les revues sélectionnées se basent sur une couverture vaccinale féminine théorique autour de 70 à 80%. A ce niveau, les conclusions en termes de coût-utilité sont hétérogènes.

Certaines études incluses ont évalué l'impact d'une variation de la couverture vaccinale féminine sur l'ICER.

Les ICER obtenus sont ainsi estimés dans une étude, *Chesson et al*, à 25,967 USD/QALYg pour une CV de 20% et 202,785 USD/QALYg pour une CV de 75% (35). Dans une autre étude, l'ICER s'élève à 59,041 USD/QALYg pour une CV inférieure à 50% et 101,957 USD pour une CV à 80% (36).

La revue de *Ben Hadj Yahia et al* conclue qu'en tenant compte de toutes les pathologies HPV-induites, un taux de couverture vaccinale inférieur à 40% rend l'intervention rentable quels que soient les autres paramètres considérés (32).

b. Prise en compte de toutes les pathologies HPV-induites

L'ensemble des pathologies HPV-induites fait référence aux cancers cervical, vaginal, vulvaire, pénien, anal et oropharyngé, ainsi qu'à la papillomatose respiratoire récurrente et aux condylomes.

Un certain nombre d'études excluent les cancers vaginal et pénien (charge financière négligeable) et la papillomatose respiratoire (manque de données) (36,37).

Toutes les revues concluent à une amélioration des ICER dans les scénarii intégrant l'ensemble des pathologies HPV-induites, en particuliers les cancers oropharyngés. Dans les revues *Ben Hadj Yahia et al* et *Suijkerbuijk et al*, cette amélioration des ICER est de l'ordre d'un facteur moyen de 2 à 3.

c. Prix de la dose vaccinale

Le prix de la dose varie grandement dans les études incluses dans les revues, allant de 5.60 USD dans les pays à faibles ou moyens revenus à 360 USD aux USA.

Suivant les revues, l'extension de la vaccination aux garçons deviendrait coût-efficace pour un prix de dose inférieur à 40-80 USD (*Ben Hadj Yahia et al*) ou inférieur à 110 USD voire 50 ou 30 USD (*Ersilia Sinisgalli et al*), dans le cadre d'un schéma vaccinal à 3 doses.

d. Schéma vaccinal

Dans toutes les revues retenues, les études incluses considéraient un schéma vaccinal à 3 doses, sauf une étude portant sur un schéma à 2 doses (36).

Dans la revue de *Ersilia Sinisgalli et al*, les auteurs indiquent qu'une modification d'un prix de dose à 35 € (prix indicatif en Italie au moment de l'étude) et d'un schéma vaccinal à 2 doses rendraient coût-efficaces les études non favorables à une vaccination mixte, à l'exception de 2.

e. Durée et efficacité de la protection vaccinale

La majorité des études incluses au sein des revues raisonnent à partir d'une efficacité vaccinale comprise entre 90 et 100%. Certaines exceptions postulaient sur une efficacité chez l'homme inférieure, entre 40 et 80 % (38,39).

De la même manière, la grande majorité des études incluses considèrent une durée de protection vaccinale à vie, quand certaines choisissent de se baser sur une durée de protection de 20 ans (exceptionnellement de 10 ans) (36,37).

Dans l'étude de *Laprise et al*, lorsque la durée de protection est passée d'une protection vie entière à 10 ans, l'ICER a été multiplié par 3,6 (36).

f. Taux d'actualisation

L'actualisation est une méthode comptable utilisée pour compenser les conséquences de l'inflation dans l'évaluation des projets d'investissement public sur long terme. L'ICER augmente avec le taux d'actualisation et inversement.

La majorité des études incluses se basent sur un taux d'actualisation de 3% qui est le taux recommandé aux USA par l'Office of Management and Budget (OMB) et admis comme la norme internationale. Mais celui-ci peut varier entre 1.5% (par exemple aux Pays Bas) et 5% (40,41).

Ce taux d'actualisation revient dans les revues comme un autre facteur modulateur d'importance dans les études coût-efficacité.

DISCUSSION

I. Forces de l'étude

Cette méta-revue présente plusieurs forces liées à la rigueur de sa méthodologie. Chaque étape a été réalisée de manière indépendante par deux chercheurs. Ceci permet de limiter les biais de sélection et d'améliorer la reproductibilité. En cas de discordance, un troisième chercheur était sollicité.

Les équations de recherche élaborées et le choix d'une période de publication débutant avant la date de distribution du vaccin à l'international a permis une sélection exhaustive et d'éviter toute perte de référence pertinente. Plusieurs bases de données reconnues ont été interrogées. Ce recueil a été complété par une recherche manuelle et un examen des bibliographies de chaque revue retenue.

Afin d'améliorer la comparabilité des résultats, nous avons choisi de retenir l'ICER comme unité car il est utilisé en critère de jugement principal dans la majorité des études coût-utilité. Il tient compte des économies liées aux coûts des événements évités, des gains de longévité et de qualité de vie qui y seront associés ainsi que d'autres facteurs tels que les ressources nécessaires à l'application du programme.

Afin de hiérarchiser la pertinence des résultats obtenus, la qualité méthodologique de chaque revue a été analysée grâce à la grille R-AMSTAR.

A notre connaissance, ce travail est la première méta-revue systématique de la littérature étudiant le rapport coût-utilité de la généralisation de la vaccination anti-HPV aux hommes ne se limitant pas à la seule pathologie cervicale. Ainsi, il tient compte des dernières données épidémiologiques démontrant le rôle de l'infection à HPV dans la survenue de nombreuses autres pathologies.

II. Limites de l'étude

Cette méta-revue de la littérature présente plusieurs limites. Tout d'abord, seuls les articles rédigés en anglais et en français ont été retenus. Bien que la quasi-totalité des références aient été publiées en anglais, quelques-unes ont été écartées car rédigées dans une autre langue. Ensuite, parmi les références retenues à l'issue de la phase de sélection, deux sont issues des mêmes données (*Ben Hadj Yahia et al* et le rapport du HCSP).

Enfin, au sein des revues, les études primaires n'incluaient pas toutes l'ensemble des pathologies HPV-induites et présentaient une importante hétérogénéité, limitant leur comparabilité.

III. Analyse

L'objectif de cette méta-revue était d'analyser les revues ayant étudié le rapport coût-utilité de l'extension de la vaccination anti-HPV aux garçons qui ne limitent pas leur évaluation au seul cancer cervical.

Les revues correspondant à nos critères d'inclusion donnent des résultats partagés avec un intervalle large des ICER compris entre 13 700 € à 290 290 USD/QALYg. De plus, les seuils de coût-efficacité des ICER varient d'un pays à l'autre (20 000 € au Pays-Bas, 30 000 £ au Royaume-Uni, 50 000 à 100 000 USD aux USA), voire même ne sont pas établis comme en France (19,34,42,43).

Cette grande variabilité des ICER est imputée aux différents facteurs modulateurs.

La prise en compte de toutes les pathologies connues pour être imputables aux HPV, est un facteur clé dans l'évaluation médico-économique de l'extension de la vaccination. Toutes les revues confirment des ICER plus attractifs lors de leurs inclusions, mais pas systématiquement sous le seuil de rentabilité. Dans la revue la plus récente et ayant obtenue le meilleur score de qualité méthodologique selon la grille R-AMSTAR (*Ng SS et al, 2018*), 8 études sur 14 (53%) concluent à une rentabilité dont 6 incluant l'ensemble des pathologies HPV-induites. Une étude médico-économique de 2015 par *Olsen et Jorgensen* rapporte que l'ICER associé à la vaccination des garçons varie considérablement selon l'intégration des cancers oropharyngés HPV-induits (cancers hors AMM), passant de 41 636 à 276 642 €/QALY (44). De plus, l'évolution des pratiques sexuelles s'accompagne d'une

augmentation des incidences des cancers ORL, péniens et anaux HPV-positifs (45–47), alors que l'incidence du cancer du col utérin est, elle, en diminution (48). Pourtant, la plupart des études considèrent une incidence constante dans le temps (28). Pour évaluer les gains de santé attendus de la vaccination, des données épidémiologiques actualisées sont nécessaires sur l'incidence et les coûts de ces pathologies. La revue d'*Anita W. M. Suijkerbuijk et al* révèle les disparités d'une étude à l'autre concernant ces incidences (cancer du col de 4,2 à 62,8 pour 100 000 femmes et condylomes de 7 à 620 cas/100 000 habitants) (28).

Le taux de couverture vaccinale (CV) féminine est un autre facteur capital, relevé dans toutes les revues sauf celle d'*Anita W. M. Suijkerbuijk et al*. Les ICER varient d'un facteur 2 à 8 entre l'hypothèse d'une CV féminine à 20% et 75%. En France, la CV féminine pour un schéma complet en 2015 était de 14% (14). Plusieurs études au sein des revues concluent que l'extension de la vaccination aux hommes devient coût-efficace pour des CV inférieures à 20%, 40% voire 50% (35,39,49). Certaines d'entre-elles soutiennent que l'augmentation de la couverture vaccinale féminine, responsable d'une protection masculine indirecte, reste plus coût-efficace. Cette stratégie concerne particulièrement les pays à faibles ou moyens revenus (34).

Le coût de la vaccination impacte lui aussi de manière importante le calcul de l'ICER. Il est déterminé par le prix et le nombre de doses administrées. Concernant le prix, les écarts entre les études sont importants, et ce d'autant plus dans les revues incluant également des pays à bas revenus. C'est le cas de la revue d'*Ersilia Sinisgalli et al* où les prix sont compris entre 5.60 USD (pays à faibles ou moyens revenus) à 360 USD (USA). Dans cette même revue, les auteurs rappellent que le prix des doses a diminué ces dernières années à l'échelle mondiale. En France, en 2018, le prix de vente du GARDASIL 9[®] (hors honoraires de dispensation) s'élevait à 135,68 € (50). En 2020, le vaccin coûte désormais 114,95 €, soit une diminution de 15% par rapport son prix initial (51). D'autre part, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) autorise depuis 2014 un schéma vaccinal à 2 doses jusqu'à 14 ans révolus (52). Or, la quasi-totalité des études incluses dans les revues de notre analyse sont antérieures à 2016 et ne considèrent qu'un schéma vaccinal à 3 doses. Pourtant, des études récentes montrent une efficacité comparable entre le schéma à 2 ou 3 doses (53,54). La prise en compte de l'évolution des prix et de ce schéma à 2 doses amélioreraient de manière notable l'attractivité des ICER.

Les paramètres concernant **l'efficacité et la durée de protection vaccinale** ont une incidence sur la valeur de l'ICER. La plupart des études ont considéré une protection à vie bien que les données actuelles ne puissent le confirmer. L'efficacité contre l'infection et contre les maladies varient également d'une étude à l'autre et quelques-unes d'entre elles distinguent même l'efficacité obtenue entre l'homme et la femme (38,39).

Enfin, **la structure du modèle de transmission** fait varier le bénéfice de l'intervention. De nombreux modèles sont utilisés dans les études : modèles statique, hybride ou dynamique. Ce dernier, plus complexe, permet une meilleure prise en compte de l'immunité collective à travers la modélisation des interactions sexuelles au sein d'une population. Ignorer cet aspect peut sous-estimer les bénéfices d'une généralisation de la vaccination.

Comme vu ci-dessus, ces facteurs modulateurs sont à l'origine d'une importante variabilité du rapport coût-efficacité, ce qui appelle à la vigilance concernant l'impartialité des auteurs. En effet, il est possible d'obtenir des ICER très attractifs en modifiant ces paramètres. L'évaluation de la qualité méthodologique via la grille R-AMSTAR accorde une attention à la présence de conflits d'intérêts parmi les auteurs des revues. Deux revues sur cinq sont concernées. En revanche, aucun financement externe n'a été déclaré. Cependant, la revue *Ng SS et al* a précisé le financeur pour chacune des études incluses. On constate alors que 8 études sur 14 sont financées par des structures commercialisant des vaccins : Merck™ pour 3 études, GSK™ pour 1 étude, Sanofi Pasteur MSD™ pour 3 études et une étude co-financée par Merck™ et GSK™ (34). D'ailleurs, la seule étude qui a fait le choix d'une couverture vaccinale féminine à 40%, correspondant à celle observée aux USA à cette époque et qui aboutit à un ICER bien plus attractif, est une étude financée par Merck™ (39).

IV. Application à la France

En décembre 2019, soit après notre période de recueil, la Haute Autorité de Santé Française a émis de nouvelles recommandations concernant la stratégie vaccinale contre les papillomavirus. Elle répondait ce faisant à une saisine de la Ministre en Charge de la Santé. Ces nouvelles recommandations généralisent la vaccination aux deux sexes bien que son analyse n'ait pas permis de déterminer si la vaccination des garçons contre les HPV serait coût-efficace pour la France. Cette dernière rejoint ainsi quinze autres pays européens (26).

Dans son analyse, la HAS déplore l'absence d'un modèle spécifique de la situation française actuelle. Elle pointe que les études concluant à une généralisation coût-efficace considèrent des pathologies non indiquées dans l'AMM et une durée de protection pour la vie entière. Bien que les conclusions de l'HAS soient globalement en accord avec nos résultats, certaines nuances peuvent être apportées.

Elle émet des précautions concernant les résultats d'ICER intégrant des pathologies liées aux HPV non mentionnées dans les indications vaccinales, telles que les cancers oropharyngés. Or, leur inclusion améliore de façon importante les rapport coût-utilité. Bien que ces pathologies soient hors AMM, le lien entre leur survenue et l'infection persistante à HPV est à présent bien documenté (2). Par ailleurs, une revue de la littérature de 2019 de Wierzbicka et al. suggère une efficacité de la vaccination contre les infections HPV au niveau de la sphère ORL (55). Par exemple, on détecte des anticorps anti-HPV 16 et 18 dans la muqueuse orale d'individus vaccinés (56). La proportion de ces cancers oropharyngés HPV-positifs est en augmentation dans certains pays occidentaux, principalement du fait de l'évolution des pratiques sexuelles (47,57-61). En Suède, l'incidence des carcinomes de l'amygdale HPV-induits aurait presque doublé tous les dix ans depuis 1970, faisant passer leur part de 23% à 68% en 2000-2002 et à 93% en 2006-2007 (45). Aux Pays-Bas, la proportion de carcinomes de l'oropharynx HPV-positifs est passée de 5,1% en 1990 à 29,0% en 2010 (62). Dans une revue de la littérature de 2012 par *Hartwig et al*, l'incidence des cancers ORL HPV-induits en Europe était estimée à environ 14 000 nouveaux cas par an (12). Compte tenu de ces données, il paraît licite de prendre en compte les pathologies hors AMM dans les études médico-économique portant sur la vaccination anti-HPV.

Concernant la durée de protection vaccinale à vie, la prudence dont fait preuve la HAS est compréhensible compte tenu de l'importance de ce paramètre dans le coût d'une politique vaccinale. Deux études ont étudié la persistance de l'efficacité de la vaccination anti-HPV sur le taux d'anticorps et la survenue de lésions pré-cancéreuses cervicales à 10 ans. Elles ne retrouvent pas de baisse de protection vaccinale pour cette durée (16,63).

En dépit de ses réserves, la HAS fait le choix de la généralisation, notamment en raison du faible pourcentage d'adolescentes vaccinées en France. En effet, si la question de l'efficience est contestée parmi les études, toutes confirment que le ratio coût-efficacité reste plus attractif dans un tel contexte. Néanmoins, la HAS indique que quels que soient les modèles analysés, il est toujours plus coût-efficace d'augmenter la couverture vaccinale féminine que d'étendre la vaccination anti-HPV aux garçons.

L'extension de la vaccination aux garçons n'est donc pas motivée par son efficacité en termes de coût-utilité. Comme l'argumente la HAS, la vaccination unisexe pose des problèmes éthiques. Elle établit une inégalité entre les sexes dans l'accès au vaccin. Elle favorise le risque de « féminisation » de l'infection à HPV dans l'inconscient collectif (18). Elle crée une perte de chance pour les garçons non vaccinés, en particulier pour les HSH qui ne bénéficient pas de l'immunité de groupe et devraient être vaccinés avant les premiers rapports sexuels. A noter que d'autres programmes de vaccination se sont exonérés d'un intérêt médico-économique, y compris en France, tels que la primo-vaccination contre le méningocoque à l'âge de 5 mois (64).

Sur le plan international, dès 2011, de nombreux pays ont adopté la généralisation de la vaccination anti-HPV, y compris des pays pour lesquels le rapport coût-efficacité est défavorable du fait d'une couverture vaccinale féminine avoisinant les 80 % (19).

En dépit d'une couverture vaccinale féminine basse, la France n'a pourtant suivi cette stratégie vaccinale qu'à partir de 2019, revenant ainsi sur ses recommandations de 2016. Elle s'appuyait alors sur les préconisations du HCSP. Celui-ci préconisait une extension aux HSH seulement. Il jugeait la généralisation de la vaccination à tous les garçons rarement coût-efficace (19). Trois ans après, cette méta-revue de la littérature ainsi que les travaux de la HAS aboutissent donc à des résultats comparables. Sur la base de conclusions similaires, la HAS choisit pourtant de changer de stratégie vaccinale. Sans autre justification claire que les intérêts éthiques déjà relevés en 2016, elle remet ainsi en cause les préconisations du HCSP qui conseillait d'allouer les ressources à augmenter la couverture vaccinale féminine et à cibler les HSH plutôt qu'à étendre la vaccination à tous les garçons.

V. Ouverture

La considération de tous ces éléments ouvre de nouvelles perspectives de recherche. De nouvelles études médico-économiques actualisées devraient être menées en prenant en compte toutes les pathologies induites par les HPV (y compris celles ne bénéficiant pas encore d'une AMM), l'évolution de leur incidence, l'utilisation d'un vaccin à 9 valences, un schéma vaccinal à 2 doses, un prix de dose actuel, et un modèle dynamique.

CONCLUSION

L'objectif de cette méta-revue systématique de la littérature était d'étudier le rapport coût-utilité de l'extension de la vaccination contre les HPV aux garçons, en incluant toutes les pathologies HPV-induites. Sur les 1013 références extraites, 5 revues ont été incluses. Les résultats exprimés en ICER sont très hétérogènes et répartis de part et d'autre du seuil de rentabilité, avec un intervalle compris entre 13 700 € et 290 290 USD/QALYg.

L'analyse comparative des données ne permet donc pas d'apporter de réponse univoque sur l'intérêt médico-économique d'étendre la vaccination anti-HPV aux garçons. Cette hétérogénéité s'explique par la participation de plusieurs facteurs modulateurs.

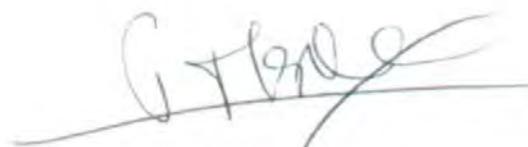
L'augmentation de la couverture vaccinale féminine reste généralement la solution jugée la plus coût-efficace.

De meilleurs rapports coût-utilité sont obtenus lorsque l'ensemble des pathologies HPV-induites, notamment les cancers oropharyngés, sont incluses et la couverture vaccinale féminine est basse (<40%).

A l'avenir, la généralisation du schéma vaccinal à 2 doses et la poursuite de la baisse du prix de dose devraient permettre d'améliorer ce rapport coût-utilité justifiant ainsi la réalisation de nouvelles études. Ces dernières devront intégrer les futures données concernant l'efficacité et la durée de protection vaccinale.

Vu
Toulouse le 08/09/2020

Toulouse, le 15 septembre 2020
Vu, permis d'imprimer,
Le doyen de la Faculté de
Médecine Toulouse Purpan
Didier CARRIE



Le Président du Jury
Professeur Pierre MESTHÉ
Médecine Générale



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bernard H-U, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers E-M. Classification of Papillomaviruses (PVs) Based on 189 PV Types and Proposal of Taxonomic Amendments. *Virology*. 25 mai 2010;401(1):70-9.
2. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Human papillomaviruses. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol 100B, Biological agents, Lyon, France, 2012.
3. Manhart LE, Koutsky LA. Do Condoms Prevent Genital HPV Infection, External Genital Warts, or Cervical Neoplasia?: A Meta-Analysis. *Sex Transm Dis*. nov 2002;29(11):725–735.
4. Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital Human Papillomavirus Infection: Incidence and Risk Factors in a Cohort of Female University Students. *Am J Epidemiol*. 1 févr 2003;157(3):218-26.
5. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 2006;354:2645–54.
6. Pierce Campbell CM, Lin H-Y, Fulp W, Papenfuss MR, Salmerón JJ, Quiterio MM, et al. Consistent Condom Use Reduces the Genital Human Papillomavirus Burden Among High-Risk Men: The HPV Infection in Men Study. *J Infect Dis*. 1 août 2013;208(3):373-84.
7. Giuliano AR, Nielson CM, Flores R, Dunne EF, Abrahamsen M, Papenfuss MR, et al. The Optimal Anatomic Sites for Sampling Heterosexual Men for Human Papillomavirus (HPV) Detection: The HPV Detection in Men Study. *J Infect Dis*. 15 oct 2007;196(8):1146-52.
8. Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The Estimated Lifetime Probability of Acquiring Human Papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis*. nov 2014;41(11):660-4.
9. Windon MJ, Waterboer T, Hillel AT, Chien W, Best S, Stewart C, et al. Sex differences in hpv immunity among adults without cancer. *Hum Vaccines Immunother*. 16 janv 2019;
10. Institut National du Cancer. Papillomavirus et Cancer. Etat des lieux et des connaissances. Fiches repères. France. Mai 2018.
11. Shield KD, Marant Micallef C, de Martel C, Heard I, Megraud F, Plummer M, et al. New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 1 mars 2018;33(3):263-74.
12. Hartwig S, Syrjänen S, Dominiak-Felden G, Brotons M, Castellsagué X. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer*. 20 janv 2012;12:30.

13. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD009069. DOI: 10.1002/14651858.CD009069.pub3.
14. Haut Conseil de la Santé Publique F. Avis relatif à la place du vaccin GARDASIL 9® dans la stratégie actuelle de prévention des infections à papillomavirus humains. 2017.
15. Institut National du Cancer. Bénéfices attendus de l'augmentation de la couverture vaccinale contre les HPV en France /synthèse, INCa, mai 2019.
16. Kjaer SK, Nygård M, Dillner J, Brooke Marshall J, Radley D, Li M, et al. A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 18 2018;66(3):339-45.
17. Machalek DA, Garland SM, Brotherton JML, Bateson D, McNamee K, Stewart M, et al. Very Low Prevalence of Vaccine Human Papillomavirus Types Among 18- to 35-Year Old Australian Women 9 Years Following Implementation of Vaccination. *J Infect Dis.* 23 2018;217(10):1590-600.
18. Daley EM, Vamos CA, Thompson EL, Zimet GD, Rosberger Z, Merrell L, et al. The feminization of HPV: How science, politics, economics and gender norms shaped U.S. HPV vaccine implementation. *Papillomavirus Res.* 23 avr 2017;3:142-8.
19. Haut Conseil de la santé publique. Vaccination des garçons contre les infections à papillomavirus. Rapport. Collection Avis et Rapports. 2016.
20. Garnett GP. Role of Herd Immunity in Determining the Effect of Vaccines against Sexually Transmitted Disease. *J Infect Dis.* 1 févr 2005;191(Supplement_1):S97-106.
21. Stanley M. Perspective: Vaccinate boys too. *Nature.* 29 août 2012;488:S10.
22. Drolet M, Bénard É, Boily M-C, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* mai 2015;15(5):565-80.
23. Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination contre les infections causées par le papillomavirus humain. Bruxelles: CSS; 2017. Avis n° 9181.
24. EUROGIN (Congrès international et multidisciplinaire sur la vaccination HPV) - La Lettre du Gynécologue. Newsletter. Compte-rendu de Congrès. Rencontre d'experts. 10/12/2018.
25. EUROGIN (Congrès international et multidisciplinaire sur la vaccination HPV) - La Lettre du Gynécologue. Dans la lutte contre les cancers liés au Papillomavirus, de plus en plus de pays intègrent la vaccination des garçons - Communiqué de presse - 23/01/2019.
26. HAS - Service évaluation économique et santé publique. Recommandation vaccinale. Élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons. Haute Autorité de Santé, France, décembre 2019.

27. C. Rossi, C. Vanhomwegen et F. Laurent. Vaccination contre le papillomavirus humain (HPV) chez les garçons et les hommes : actualités et recommandations - Rev Med Brux 2018 ; 39 : 352-8.
28. Suijkerbuijk AWM, Donken R, Lugner AK, de Wit GA, Meijer CJLM, de Melker HE, et al. The whole story: a systematic review of economic evaluations of HPV vaccination including non-cervical HPV-associated diseases. *Expert Rev Vaccines*. 3 avr 2017;16(4):361-75.
29. Bertram MY, Stenberg K, Brindley C, Li J, Serje J, Watts R, et al. Disease control programme support costs: an update of WHO-CHOICE methodology, price databases and quantity assumptions. *Cost Eff Resour Alloc*. 26 oct 2017;15(1):21.
30. Hoomans T, Severens JL. Economic evaluation of implementation strategies in health care. *Implement Sci IS*. 18 déc 2014;9:168.
31. Raftery J. Health economic evaluation in England. Elsevier GmbH. 2014;108(7):367-74.
32. Ben Hadj Yahia M-B, Jouin-Bortolotti A, Dervaux B. Extending the Human Papillomavirus Vaccination Programme to Include Males in High-Income Countries: A Systematic Review of the Cost-Effectiveness Studies. *Clin Drug Investig*. août 2015;35(8):471-85.
33. Sinisgalli E, Bellini I, Indiani L, Sala A, Bechini A, Bonanni P, et al. HPV vaccination for boys? A systematic review of economic studies. *Epidemiol Prev*. août 2015;39(4 Suppl 1):51-8.
34. Ng SS, Hutubessy R, Chaiyakunapruk N. Systematic review of cost-effectiveness studies of human papillomavirus (HPV) vaccination: 9-Valent vaccine, gender-neutral and multiple age cohort vaccination. *Vaccine*. 03 2018;36(19):2529-44.
35. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Dunne EF, Markowitz LE. The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States. *Vaccine*. 26 oct 2011;29(46):8443-50.
36. Laprise J-F, Drolet M, Boily M-C, Jit M, Sauvageau C, Franco EL, et al. Comparing the cost-effectiveness of two- and three-dose schedules of human papillomavirus vaccination: a transmission-dynamic modelling study. *Vaccine*. 7 oct 2014;32(44):5845-53.
37. Pearson AL, Kvizhinadze G, Wilson N, Smith M, Canfell K, Blakely T. Is expanding HPV vaccination programs to include school-aged boys likely to be value-for-money: a cost-utility analysis in a country with an existing school-girl program. *BMC Infect Dis*. 26 juin 2014;14:351.
38. Bresse X, Goergen C, Prager B, Joura E. Universal vaccination with the quadrivalent HPV vaccine in Austria: impact on virus circulation, public health and cost-effectiveness analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. avr 2014;14(2):269-81.
39. Elbasha EH, Dasbach EJ. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine*. 4 oct 2010;28(42):6858-67.

40. Zechmeister I, Blasio BF de, Garnett G, Neilson AR, Siebert U. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus-vaccination programs to prevent cervical cancer in Austria. *Vaccine*. 13 août 2009;27(37):5133-41.
41. Westra TA, Rozenbaum MH, Rogoza RM, Nijman HW, Daemen T, Postma MJ, et al. Until Which Age Should Women Be Vaccinated Against HPV Infection? Recommendation Based on Cost-effectiveness Analyses. *J Infect Dis*. 1 août 2011;204(3):377-84.
42. World Health Organization. Macroeconomics and health: Investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. WHO, 2001.
43. Bogaards JA, Coupé VMH, Meijer CJLM, Berkhof J. The clinical benefit and cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination for adult women in the Netherlands. *Vaccine*. 8 nov 2011;29(48):8929-36.
44. Olsen J, Jørgensen TR. Revisiting the cost-effectiveness of universal HPV-vaccination in Denmark accounting for all potentially vaccine preventable HPV-related diseases in males and females. *Cost Eff Resour Alloc CE*. 2015;13:4.
45. Nasman A, Attner P, Hammarstedt L, et al. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer*. 2009 Jul 15;125(2):362–366.
46. Robinson D, Coupland V, Moller H. An analysis of temporal and generational trends in the incidence of anal and other HPV-related cancers in Southeast England. *Br J Cancer*. 2009 Feb 10;100(3):527–531.
47. Hong A, Lee CS, Jones D, Veillard A-S, Zhang M, Zhang X, et al. Rising prevalence of human papillomavirus-related oropharyngeal cancer in Australia over the last 2 decades. *Head Neck*. mai 2016;38(5):743-50.
48. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 4 déc 2019;8(2):e191-203.
49. Kim JJ, Andres-Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *Br J Cancer*. nov 2007;97(9):1322-8.
50. Paitraud D. Gardasil 9: nouveau vaccin nonavalent contre les infections à papillomavirus humain. Vidal. 2018.
51. Vidal. Monographie. Gardasil 9 susp inj en seringue préremplie. Prescription. Délivrance. Prise en charge. 2020.
52. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à l'utilisation du vaccin contre les infections à papillomavirus humains Gardasil®. France. 28/03/2014.
53. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, Ferguson M, Peters K, Dionne M, et al. Immune response to the HPV-16/18 AS04adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or 3-dose schedule up to 4 years after vaccination: results from a randomized study. *Hum. Vaccines Immunother*. 2014;10:1155–65.

54. Dobson SRM, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Krajden M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA*. 1 mai 2013;309(17):1793-802.
55. Wierzbicka M, Berkhof JH, Dikkers FG. Prophylactic human papilloma virus vaccination in head and neck: indications and future perspectives. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 27(2): 85-90. <http://dx.doi.org/10.1097/moo.0000000000000525>.
56. Pinto LA, Kemp TJ, Torres BN, Isaacs-Soriano K, Ingles D, Abrahamsen M, et al. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine induces HPV-specific antibodies in the oral cavity : results from the mid-adult male vaccine trial. *J Infect Dis* 2016 ; 214(8) : 1276-83. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiw359>.
57. Timbang MR, Sim MW, Bewley AF, Farwell DG, Mantravadi A, Moore MG. HPV-related oropharyngeal cancer: a review on burden of the disease and opportunities for prevention and early detection. *Hum Vaccines Immunother*. 2019;15(7-8):1920-8.
58. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 févr 2008;26(4):612-9.
59. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of Human Papillomavirus–Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 8 sept 2015;33(29):3235-42.
60. Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, Winn DM, Smith EM, Shan'gina O, et al. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Int J Epidemiol*. févr 2010;39(1):166-81.
61. H. Mehanna, T. Beech, T. Nicholson, I. El-Hariry, C. McConkey, V. Paleri, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer – systematic review and meta-analysis of trends by time and region *Head Neck*, 35 (2013), pp. 747-755.
62. M.M. Rietbergen, C.R. Leemans, E. Bloemena, D.A. Heideman, B.J. Braakhuis, A.T. Hesselink, et al. Increasing prevalence rates of HPV attributable oropharyngeal squamous cell carcinomas in the Netherlands as assessed by a validated test algorithm *Int J Cancer*, 132 (2013), pp. 1565-1571.
63. Paulo S Naud, Cecilia M Roteli-Martins, Newton S De Carvalho, Julio C Teixeira, Paola C de Borba, Nervo Sanchez, Toufik Zahaf, Gregory Catteau, Brecht Geeraerts & Dominique Descamps (2014) Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 10:8, 2147-2162, DOI: 10.4161/hv.29532.
64. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à la vaccination antiméningococcique C. France. 9 décembre 2016.

ANNEXES

Annexe 1 : Equations de recherche testées sur les différentes bases de données

PubMed :

Equations de recherche	Filtres	Nombre de résultats
(papillomavirus vaccine [MeSH]) AND (cost-benefit analysis [MeSH] OR cost-effectiveness OR cost-utility)	Commun	518
	+type d'étude	139
(papillomavirus vaccine) AND (cost-benefit analysis OR cost-effectiveness OR cost-utility)	Commun	558
	+type d'étude	137
(papillomavirus vaccine [MeSH]) AND (cost-benefit analysis OR cost-effectiveness OR cost-utility)	Commun	521
	+type d'étude	141
(papillomavirus vaccine) AND (cost-benefit analysis [MeSH] OR cost-effectiveness OR cost-utility)	Commun	555
	+type d'étude	151
(papillomavirus vaccine) AND (cost-benefit analysis OR cost-effectiveness OR cost-utility) AND review	Commun	179
	+type d'étude	149
(((« papillomavirus vaccine »[MeSH]) OR ((HPV OR « Human Papilloma* » OR papillomavirus) AND (vaccin*))) AND ((cost-effectiveness) OR ("cost-benefit"[MeSH]) OR (cost-analysis) OR (cost-utility)))	Commun	797
	+type d'étude	197
(((papillomavirus vaccine) OR ((HPV OR Papillomavirus OR "Human papilloma") AND (vaccin*))) AND ("cost-benefit analysis" OR "cost-effectiveness" OR "cost-utility"))	Commun	566
	+type d'étude	146
(((papillomavirus vaccine[MeSH]) OR ((HPV OR Papillomavirus OR "Human papilloma*") AND (vaccin*))) AND ("cost-benefit analysis"[MeSH] OR "cost-effectiveness" OR "cost-utility"))	Commun	567
	+type d'étude	145

Filtres communs: Date (01/01/2006-30/11/2019) + Espèce humaine + Langue (English+French)

Type d'étude: Systematic review + Reviews + Guidelines + Meta-analysis

Choix de l'équation de recherche :

Choix des termes MeSH pour plus de pertinence dans la sélection. Rajout des principaux synonymes des termes MeSH à l'équation de recherche pour augmenter sa sensibilité.

Pas d'intérêt quant à la pertinence des résultats à ajouter cost-analysis au terme MeSH « cost-benefit analysis ».

Cochrane :

Equations de recherche	Nombre de résultats
(hpv OR papilloma*) AND vaccin*	35
hpv or papilloma* AND vaccin*	65
hpv or papilloma AND vaccin	58
hpv AND vaccin*	28
(hpv OR papillomavirus OR "human papilloma*") AND vaccin*	35

Filtres communs à toutes les recherches : Date (01/01/2006- 30/11/2019), All text.

Choix de l'équation :

Devant le faible nombre de résultats obtenus, notre choix d'équation s'est porté sur la moins sélective des équations testées.

Web of Science :

Equations de recherche	Filtres	Nombre de résultats
#1 TS=(papillomavirus vaccine)	Commun	8401
	+type d'étude	1191
#2 TI=(papillomavirus vaccine)	Commun	1754
	+type d'étude	171
#3 TS=(hpv AND vaccin*)	Commun	10592
	+type d'étude	1189
#4 TI=(hpv AND vaccin*)	Commun	3979
	+type d'étude	234
#5 TS=((hpv OR papillomavirus OR human papilloma*) AND vaccin*)	Commun	12746
	+type d'étude	1584
#6 TI=((hpv OR papillomavirus OR human papilloma*) AND vaccin*)	Commun	6782
	+type d'étude	495
#7	Commun	78370

	TS=(cost-benefit analysis OR cost-effectiveness OR cost-utility)	+type d'étude	10448
#8	TI=(cost-benefit analysis OR cost-effectiveness OR cost-utility)	Commun	25375
		+type d'étude	1039
#9	TS=(guideline OR systematic review OR meta-analysis)	Commun	639046
#10	(#1 OR #5) AND #7	Commun	871
		+type d'étude	172
#11	(#2 OR #6) AND #8	Commun	206
		+type d'étude	19
#12	(#1 OR #5) AND #7 AND #9	Commun	137
	((TS=(papillomavirus vaccine)) OR (TS=((hpv OR papillomavirus OR human papilloma*) AND vaccin*))) AND (TS=(cost-benefit analysis OR cost-effectiveness OR cost-utility)) AND (TS=(guideline OR systematic review OR meta-analysis))	+type d'étude	103
#13	(#1 OR #5) AND #8 AND #9	Commun	13
		+type d'étude	12

Filtres communs à toutes les recherches : Date (2006-2019), Langue (English), Web of Science Core Collection

Type d'étude : reviews

Choix de l'équation :

Choix de porter la recherche dans le titre et l'abstract (TS) plutôt que dans le titre seul (TI) afin d'augmenter la sensibilité de l'équation de recherche.

Reprise des mots-clefs utilisés dans l'équation de recherche retenue sur PubMed, à laquelle nous rajoutons les types d'articles afin d'améliorer la pertinence de la sélection dans le cadre d'une méta-revue de la littérature.

Annexe 2 : Equations de recherche testées dans la littérature grise

Google Scholar :

Equations de recherche	Nombre de résultats
« hpv vaccin* cost analysis review»	>15 500
« hpv vaccin cost review»	133
« hpv vaccin » OR « papillomavirus vaccin » cost review	149
« hpv vaccin » OR « papillomavirus vaccin » cost	155

Choix de l'équation de recherche :

La recherche sur Google Scholar ne nécessite pas de préciser l'opérateur AND ou les tronçatures qui sont automatiquement inclus.

On garde l'équation de recherche sans le mot-clé « review » qui ici n'apporte pas de gain de pertinence.

Date : entre 2006 et 2019

Prospero :

Equations de recherche	Nombre de résultats
« hpv vaccin*»	7
« papilloma* vaccin*»	1
« papilloma* AND vaccin*»	9
« (hpv OR papilloma*) AND vaccin*»	12
« (hpv OR papilloma*) AND vaccin* AND review»	12
« hpv vaccin* cost»	0

Choix de l'équation de recherche :

Nous avons retenu l'équation la plus sensible.

Filtres : statut « completed » et « published »

International Guideline Library :

Equations de recherche	Nombre de résultats
« hpv»	15
« hpv OR papilloma* AND vaccin*»	15

Open Grey :

Equations de recherche	Nombre de résultats
« hpv vaccin*»	89
« (hpv OR papilloma*) AND vaccin*»	53

Choix de l'équation de recherche :

Nous avons retenu l'équation la plus pertinente.

The Grey Literature Report (GreyLit Report) :

Equations de recherche	Nombre de résultats
« hpv»	6
« hpv vaccin*»	4
« hpv OR papilloma* AND vaccin*»	0
« (hpv OR papilloma*) AND vaccin*»	

Choix de l'équation de recherche :

Nous avons retenu l'équation la plus sensible.

Annexe 3 : Tableau de sélection sur les textes intégraux

Titre des articles sélectionnés sur les abstracts		Sélection sur lecture des textes intégraux		
		SB	FD	Choix final (directeur de thèse)
1	A critical review of cost-effectiveness analyses of vaccinating males against human papillomavirus	Non	Non	Non
2	A systematic review of health economic evaluations of vaccines in Brazil	Non	Non	Non
3	Can male vaccination reduce the burden of human papillomavirus-related disease in the United States?	Non	Non	Non
4	Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination programme in the United States	Non	Non	Non
5	Economic evaluation of human papilloma virus vaccination in the European Union: a critical review	Non	Non	Non
6	Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in developed countries	Non	Oui	Non
7	Extending the Human Papillomavirus Vaccination Programme to Include Males in High-Income Countries: A Systematic Review of the Cost-Effectiveness Studies	Oui	Oui	Oui
8	Health policy: HPV vaccination in boys - will the UK join the fight?	Non	Non	Non
9	HPV vaccination for boys? A systematic review of economic studies	Oui	Oui	Oui
10	HPV vaccination in boys and men	Non	Non	Non
11	HPV vaccination in boys and men : update and recommendations	Non	Non	Non
12	Human papillomavirus vaccination for men: advancing policy and practice	Non	Non	Non
13	Public health value of universal HPV vaccination	Non	Non	Non
14	Should human papillomavirus vaccination target women over age 26, heterosexual men and men who have sex with men? A targeted literature review of cost-effectiveness	Non	Oui	Non
15	Strengthening the case for gender-neutral and the nonavalent HPV vaccine	Non	Non	Non
16	Systematic review of cost-effectiveness studies of human papillomavirus (HPV) vaccination: 9-Valent vaccine, gender-neutral and multiple age cohort vaccination	Oui	Oui	Oui

17	The cost effectiveness of human papillomavirus vaccines: a systematic review	Non	Non	Non
18	The human papillomavirus vaccination: a review of the cost-effectiveness studies	Non	Non	Non
19	The whole story: a systematic review of economic evaluations of HPV vaccination including non-cervical HPV-associated diseases	Oui	Oui	Oui
20	Vaccination against HPV virus: a systematic review of economic evaluation studies for developed countries	Non	Non	Non
21	Vaccination des garçons contre les infections à papillomavirus. Rapport. Collection Avis et Rapports.	Oui	Oui	Oui
22	Vaccins contre les papillomavirus humains: note de synthèse de l'OMS Relevé épidémiologique hebdomadaire.	Non	Non	Non
Total des articles sélectionnés		5	7	5

** En rouge les articles pour lesquels persistait un doute quant à leur inclusion, ayant dû être tranché par un troisième chercheur (notre directeur de thèse, le Dr. ARTIGNY Julien)*

Annexe 4 : Liste des articles inclus

1. Ben Hadj Yahia M-B, Jouin-Bortolotti A, Dervaux B. Extending the Human Papillomavirus Vaccination Programme to Include Males in High-Income Countries: A Systematic Review of the Cost-Effectiveness Studies. Clin Drug Investig. août 2015;35(8):471-85.
2. Sinisgalli E, Bellini I, Indiani L, Sala A, Bechini A, Bonanni P, et al. HPV vaccination for boys? A systematic review of economic studies. Epidemiol Prev. août 2015;39(4 Suppl 1):51-8.
3. Ng SS, Hutubessy R, Chaiyakunapruk N. Systematic review of cost-effectiveness studies of human papillomavirus (HPV) vaccination: 9-Valent vaccine, gender-neutral and multiple age cohort vaccination. Vaccine. 03 2018;36(19):2529-44.
4. Suijkerbuijk AWM, Donken R, Lugner AK, de Wit GA, Meijer CJLM, de Melker HE, et al. The whole story: a systematic review of economic evaluations of HPV vaccination including non-cervical HPV-associated diseases. Expert Rev Vaccines. 2017;16(4):361-75.
5. Haut Conseil de la santé publique. Vaccination des garçons contre les infections à papillomavirus. Rapport. Collection Avis et Rapports. 19 févr 2016;

Annexe 5 : Articles exclus et raisons de leur exclusion

Article	Motif(s) d'exclusion
<p>Jiang Y, Gauthier A, Postma MJ, Ribassin-Majed L, LARGERON N, BRESSE X. A critical review of cost-effectiveness analyses of vaccinating males against human papillomavirus. Hum Vaccin Immunother. nov 2013;9(11):2285-95.</p>	<p>-N'est pas une revue systématique mais une revue narrative</p>
<p>Sartori AMC, Rozman LM, Decimoni TC, Leandro R, Novaes HMD, de Soárez PC. A systematic review of health economic evaluations of vaccines in Brazil. Hum Vaccines Immunother. 03 2017;13(6):1-12.</p>	<p>- Etude non spécifique au vaccin anti-HPV - Ne considère que la vaccination féminine contre les HPV.</p>
<p>Low GMI, Attiga YS, Garg G, Schlegel R, Gallicano GI. Can male vaccination reduce the burden of human papillomavirus-related disease in the United States? Viral Immunol. juin 2012;25(3):174-86.</p>	<p>- N'est pas une revue systématique</p>
<p>Kim JJ, Goldie SJ. Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination programme in the United States. BMJ. 8 oct 2009;339:b3884</p>	<p>- Ne considère que la pathologie cervicale</p>
<p>Koleva D, De Compadri P, Padula A, Garattini L. Economic evaluation of human papilloma virus vaccination in the European Union: a critical review. Intern Emerg Med. avr 2011;6(2):163-74.</p>	<p>- Ne considère que la pathologie cervicale</p>
<p>Brisson M, Van de Velde N, Boily M-C. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in developed countries. Public Health Genomics. 2009;12(5-6):343-51.</p>	<p>- Etude comparative des différents modèles utilisés dans l'évaluation du rapport coût-efficacité</p>
<p>Masterson L, Lechner M. Health policy: HPV vaccination in boys - will the UK join the fight? Nat Rev Clin Oncol. 18 2016;13(12):721-2</p>	<p>- Type d'article : pas une revue systématique</p>
<p>Stanley M. HPV vaccination in boys and men. Hum Vaccines Immunother. 2014;10(7):2109-11.</p>	<p>- Pas une revue systématique</p>

Rossi C, Vanhomwegen C, Laurent F. [HPV vaccination in boys and men : update and recommendations]. Rev Med Brux. 2018;39(4):352-8.	- Pas une revue systématique - Pas une analyse en termes de coût-efficacité/utilité
Newman PA, Lacombe-Duncan A. Human papillomavirus vaccination for men: advancing policy and practice. Future Virol. 2014;9(12):1033-47.	- La partie étudiant le rapport coût-efficacité n'est pas une revue systématique.
Audisio RA, Icardi G, Isidori AM, Liverani CA, Lombardi A, Mariani L, et al. Public health value of universal HPV vaccination. Crit Rev Oncol Hematol. janv 2016;97:157-67.	- Pas une revue systématique - Pas une analyse en termes de coût-efficacité/utilité
Soe NN, Ong JJ, Ma X, Fairley CK, Latt PM, Jing J, et al. Should human papillomavirus vaccination target women over age 26, heterosexual men and men who have sex with men? A targeted literature review of cost-effectiveness. Hum Vaccines Immunother. 2018;14(12):3010-8.	- L'analyse sur l'extension aux hommes hétérosexuels ne porte pas sur l'ensemble des pathologies liées aux HPV.
Hintze JM, O'Neill JP. Strengthening the case for gender-neutral and the nonavalent HPV vaccine. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg. avr 2018;275(4):857-65.	- Pas une analyse en termes de coût-efficacité/utilité
Seto K, Marra F, Raymakers A, Marra CA. The cost effectiveness of human papillomavirus vaccines: a systematic review. Drugs. 26 mars 2012;72(5):715-43.	- Comparatif: programme de dépistage
Giraldi G, Martinoli L, De Luca d'Alessandro E. The human papillomavirus vaccination: a review of the cost-effectiveness studies. Clin Ter. 2014;165(6):e426-432.	- N'étudie pas la vaccination neutre quant au genre.
Kostaras D, Karampli E, Athanasakis K. Vaccination against HPV virus: a systematic review of economic evaluation studies for developed countries. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2019;19(2):147-58.	- Ne considère que la pathologie cervicale
Organisation mondiale de la santé. Vaccins contre les papillomavirus humains: note de synthèse de l'OMS Relevé épidémiologique hebdomadaire. mai 2017	- Ne donne aucun élément de comparaison en ICER ou QALY

Annexe 6 : Modèle de grille R-AMSTAR

Traduction en français de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESS) www.inesss.qc.ca



R – AMSTAR* – ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES REVUES SYSTEMATIQUES

*AMSTAR révisé

AMSTAR : a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews

Comment fonctionne la liste de contrôle R-AMSTAR?

La liste comporte, dans la colonne gauche, 11 questions sur la qualité de la revue. En fonction des critères présentés dans la colonne droite, attribuer à chaque question un score de 1 à 4. La somme des scores constitue le score de qualité global de la revue systématique.

Éléments AMSTAR

1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?

La question de recherche et les critères d'inclusion des études doivent être déterminés avant le début de la revue.

Critères

- A. Publication et (ou) inscription du protocole d'étude à l'avance
- B. Description des critères d'inclusion
- C. Question de recherche bien ciblée (critères PICO)

Conditions d'attribution du score

3 critères → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1

Explication A. :

Il doit être dit explicitement que le protocole a été publié ou inscrit, par exemple dans PROSPERO, registre de revues systématiques prospectif et multinational accessible en ligne.
C. La question renferme les critères PICO, soit Population, Intervention (ou exposition), Comparateur (ou témoins) et Résultats (Outcomes).

Score :

Commentaire :

2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?

Au moins deux personnes doivent procéder à l'extraction des données de façon indépendante, et une méthode de consensus doit avoir été mise en place pour le règlement des différends.

Critères

- A. Données extraites par **au moins deux** personnes, de façon indépendante (déclaration explicite ou implicite)
- B. Énoncé sur le **processus de consensus** pour le règlement des différends
- C. Résolution des désaccords entre les personnes ayant extrait les données conformément à la méthode établie (déclaration explicite ou implicite)

Conditions d'attribution du score

3 critères → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1

Score :

Commentaire :

3. La recherche documentaire était-elle exhaustive?

Au moins deux sources électroniques doivent avoir été utilisées. Le rapport doit comprendre l'horizon temporel de la recherche et les bases de données interrogées (Central, EMBASE et MEDLINE, par exemple). Les mots clés et (ou) les termes MeSH doivent être indiqués et, si possible, la stratégie de recherche complète doit être exposée. Toutes les recherches doivent être complétées par la consultation des tables des matières de revues scientifiques récentes, de revues de la littérature, de manuels, de registres spécialisés ou d'experts dans le domaine étudié et par l'examen des références fournies dans les études répertoriées.

Critères

- A. Au moins deux sources électroniques ont été utilisées.
- B. L'horizon temporel et les bases de données interrogées sont indiqués.
- C. Les mots clés et (ou) les termes MeSH sont indiqués et, si possible, la stratégie de recherche est exposée.
- D. Toutes les recherches sont complétées par la consultation des tables des matières de revues scientifiques récentes, de revues de la littérature, de manuels ainsi que de registres et par l'examen des références fournies dans les études répertoriées.
- E. Une recherche manuelle a été effectuée dans les revues.

Conditions d'attribution du score

4 ou 5 critères → 4, 3 → 3, 2 → 2, 1 ou 0 → 1

Explication E. :

La recherche manuelle consiste à repérer les revues très pertinentes et à faire une recherche à la main, page par page, de leur contenu afin de relever d'éventuelles études admissibles.

Score :

Commentaire :

4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?

Les auteurs doivent indiquer s'ils ont recherché tous les rapports, quel que soit le type de publication, ou s'ils ont exclu des rapports (de leur revue systématique) sur la base du type de publication, de la langue, etc.

<p><i>Critères</i></p> <p>A. Les auteurs indiquent qu'ils ont recherché tous les rapports, quel que soit le type de publication.</p> <p>B. Les auteurs indiquent s'ils ont exclu des rapports sur la base du type de publication, de la langue, etc.</p> <p>C. « Les articles rédigés dans une langue autre que l'anglais ont été traduits » ou les lecteurs maîtrisaient assez bien la langue du rapport.</p> <p>D. Aucune restriction fondée sur la langue ou prise en compte des articles rédigés dans une langue autre que l'anglais</p> <p><i>Conditions d'attribution du score</i> 3 ou 4 critères → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1</p>	<p>Score :</p> <p>Commentaire :</p>
---	-------------------------------------

5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?

Une liste des études incluses et exclues doit être fournie.

<p><i>Critères</i></p> <p>A. Les études incluses doivent être réunies dans un tableau, une liste ou une figure; une simple liste de références ne suffit pas.</p> <p>B. Les études exclues doivent être réunies dans un tableau, une liste ou une figure qui sera intégré à l'article ou à un supplément.</p> <p>C. Les raisons de l'exclusion des études sérieusement prises en considération doivent être exposées de manière suffisamment claire.</p> <p>D. Le lecteur peut retracer aisément les études incluses et exclues dans la bibliographie, les références ou le supplément de l'article.</p> <p><i>Conditions d'attribution du score</i> 4 critères → 4, 3 → 3, 2 → 2, 1 → 1</p> <p><i>Explication :</i> Les études exclues sont celles qui, après avoir été sérieusement prises en considération sur la foi du titre et (ou) du résumé, ont été rejetées après lecture du corps du texte.</p>	<p>Score :</p> <p>Commentaire :</p>
--	-------------------------------------

6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?

Les données portant sur les sujets qui ont participé aux études originales, les interventions qu'ils ont reçues et les résultats doivent être regroupées, sous forme de tableau, par exemple. L'étendue des données sur les caractéristiques des sujets de toutes les études analysées (âge, race, sexe, données socio-économiques pertinentes, nature, durée et gravité de la maladie, autres maladies, par exemple) doit y figurer.

Critères

- A. Les données portant sur les sujets qui ont participé aux études originales, les interventions qu'ils ont reçues et les résultats sont regroupées, sous forme de tableau, par exemple.
- B. Les auteurs précisent l'étendue des données sur les caractéristiques **pertinentes** des sujets des études analysées.
- C. L'information fournie semble complète et exacte.

Conditions d'attribution du score

3 critères → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1

Score :

Commentaire :

7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?

Les méthodes d'évaluation déterminées a priori doivent être indiquées (par exemple, pour les études sur l'efficacité pratique, le choix de n'inclure que les essais cliniques randomisés à double insu avec placebo ou de n'inclure que les études où l'affectation des sujets aux groupes d'étude était dissimulée); pour d'autres types d'études, d'autres critères d'évaluation seront à prendre en considération.

Critères

- A. Les méthodes a priori sont indiquées.
- B. La qualité scientifique des études incluses **semble valable**.
- C. Le niveau de preuve est exposé, dûment reconnu ou pris en considération.
- D. La qualité des preuves est évaluée ou classée en fonction d'outils d'évaluation de la preuve.

Conditions d'attribution du score

4 critères → 4, 3 → 3, 2 → 2, 1 ou 0 → 1

Explications D. :

Un outil d'évaluation de la preuve est un instrument qui sert à établir le niveau de preuve.

Ex. : l'outil GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

Score :

Commentaire :

8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?

Les résultats de l'évaluation de la rigueur méthodologique et de la qualité scientifique des études incluses doivent être pris en considération dans l'analyse et les conclusions de la revue, et formulés explicitement dans les recommandations.

Critères

- A. Les auteurs ont tenu compte de la qualité scientifique dans l'analyse et les conclusions de la revue.
- B. La qualité scientifique est formulée **explicitement** dans les recommandations.
- C. Les conclusions sont orientées vers la production de guides de pratique.
- D. L'énoncé de consensus clinique laisse entrevoir la révision ou la confirmation des recommandations de pratique.

Conditions d'attribution du score

4 critères → 4, 3 → 3, 2 → 2, 1 ou 0 → 1

Score :

Commentaire :

9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?

Si l'on veut regrouper les résultats des études, il faut effectuer un test d'homogénéité afin de s'assurer qu'elles sont combinables (chi carré ou I^2 , par exemple). S'il y a hétérogénéité, il faut utiliser un modèle d'effets aléatoires et (ou) vérifier si la nature des données cliniques justifie la combinaison (la combinaison est-elle raisonnable?).

Critères

- A. Les auteurs exposent les critères à partir desquels ils ont déterminé que les études analysées étaient assez semblables pour être combinées.
- B. Dans le cas des résultats regroupés, les auteurs ont fait un test d'homogénéité pour s'assurer que les études étaient combinables.
- C. Les auteurs ont pris acte du caractère hétérogène (ou non) des études.
- D. S'il y a hétérogénéité, les auteurs ont utilisé un modèle d'effets aléatoires et (ou) vérifié si la nature des données justifiait la combinaison.
- E. S'il y a homogénéité, les auteurs exposent la justification ou le test statistique.

Conditions d'attribution du score

4 ou 5 critères → 4, 3 → 3, 2 → 2, 1 ou 0 → 1

Score :

Commentaire :

10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?

Une évaluation du biais de publication doit comprendre une association d'outils graphiques (diagramme de dispersion des études ou autre test) et (ou) des tests statistiques (test de régression d' Egger, par exemple).

<i>Critères</i> A. Prise en compte du biais de publication ou de l'effet tiroir B. Outils graphiques (diagramme de dispersion des études, par exemple) C. Tests statistiques (test de régression d' Egger, par exemple) <i>Conditions d'attribution du score</i> 3 critères → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1	Score : Commentaire :
---	--------------------------

11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?

Les sources possibles de soutien doivent être déclarées, tant pour la revue systématique que pour les études qui y sont incluses.

<i>Critères</i> A. Présentation des sources de soutien B. Absence de conflit d'intérêts – On est ici dans la subjectivité; peut-être faudra-t-il y aller par déduction ou fouiller quelque peu. C. Prise en compte ou énoncé des sources de soutien ou des conflits d'intérêts dans les principales études incluses <i>Conditions d'attribution du score</i> 3 critères → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1	Score : Commentaire :
--	--------------------------

Score de qualité maximal : 44	Score de qualité :
-------------------------------	--------------------

PEROSH OSH Evidence Methods (Partnership for European Research in Occupational Safety and Health)

©Kung *et al.* From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. The Open Dentistry Journal, 2010, 4: 84-91.

Annexe 7 : Analyse de la qualité des articles selon la grille R-AMSTAR

R-AMSTAR					
Items		Haut Conseil de la Santé Publique			
		SB		FD	
1	Plan de recherche établi à priori	1		1	
2	Sélection des études et extraction des données confiées à au moins 2 personnes	1		1	
3	Recherche documentaire exhaustive	1		1	
4	Nature des publications est un critère d'inclusion	1		1	
5	Liste des études incluses et exclues fournie	1		1	
6	Caractéristiques des études incluses	1		1	
7	Qualité scientifique des études incluses évaluée et consignée	1		1	B
8	Qualité scientifique des études incluses utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions	1	C	1	C
9	Méthodes utilisées appropriées pour combiner les résultats des études	1	C	1	C
10	Evaluation de la probabilité d'un biais de publication	1		1	
11	Déclaration des conflits d'intérêts	2	A	2	A
Score		12		12	

R-AMSTAR					
Items		Mohamed-Bécher Ben Hadj Yahia <i>et al</i> ,			
		SB		FD	
1	Plan de recherche établi à priori	2	B	2	B
2	Sélection des études et extraction des données confiées à au moins 2 personnes	3	A,B	3	A,B
3	Recherche documentaire exhaustive	3	A,B,C	3	A,B,C
4	Nature des publications est un critère d'inclusion	2	B	2	B
5	Liste des études incluses et exclues fournie	1	A	1	A
6	Caractéristiques des études incluses	4	A,B,C	4	A,B,C
7	Qualité scientifique des études incluses évaluée et consignée	2	A,B	2	A,B
8	Qualité scientifique des études incluses utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions	1	C	1	C
9	Méthodes utilisées appropriées pour combiner les résultats des études	1	C	1	C
10	Evaluation de la probabilité d'un biais de publication	1		1	
11	Déclaration des conflits d'intérêts	3	A,B	3	A,B
Score		23		23	

R-AMSTAR					
Items		Ersilia Sinisgalli <i>et al</i> ,			
		SB		FD	
1	Plan de recherche établi à priori	2	B	2	B
2	Sélection des études et extraction des données confiées à au moins 2 personnes	3	A, B	3	A, B
3	Recherche documentaire exhaustive	3	B, C, E	3	B, C, E
4	Nature des publications est un critère d'inclusion	2	B	2	B
5	Liste des études incluses et exclues fournie	1	A	1	A
6	Caractéristiques des études incluses	4	A, B, C	4	A, B, C
7	Qualité scientifique des études incluses évaluée et consignée	1	B	1	B
8	Qualité scientifique des études incluses utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions	1		1	
9	Méthodes utilisées appropriées pour combiner les résultats des études	1		1	
10	Evaluation de la probabilité d'un biais de publication	1		1	
11	Déclaration des conflits d'intérêts	2	B	2	B
Score		21		21	

R-AMSTAR					
Items		Ng SS <i>et al</i> ,			
		SB		FD	
1	Plan de recherche établi à priori	2	B	2	B
2	Sélection des études et extraction des données confiées à au moins 2 personnes	2	A	2	A
3	Recherche documentaire exhaustive	3	A, B, C	3	A, B, C
4	Nature des publications est un critère d'inclusion	3	B, D	3	B, D
5	Liste des études incluses et exclues fournie	1	A	2	A, B
6	Caractéristiques des études incluses	4	A, B, C	4	A, B, C
7	Qualité scientifique des études incluses évaluée et consignée	2	A, B	4	A, B, C, D (tableau 3)
8	Qualité scientifique des études incluses utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions	1		1	
9	Méthodes utilisées appropriées pour combiner les résultats des études	1	C	1	C
10	Evaluation de la probabilité d'un biais de publication	1		1	
11	Déclaration des conflits d'intérêts	4	A, B, C	4	A, B, C
Score		24		27	

R-AMSTAR					
Items		Anita W. M. Suijkerbuijk <i>et al</i> ,			
		SB		FD	
1	Plan de recherche établi à priori	3	B, C	3	B, C
2	Sélection des études et extraction des données confiées à au moins 2 personnes	1		1	
3	Recherche documentaire exhaustive	3	A, B, C	3	A, B, C
4	Nature des publications est un critère d'inclusion	2	B	2	B
5	Liste des études incluses et exclues fournie	2	A, C	3	A, B, C
6	Caractéristiques des études incluses	4	A, B, C	4	A, B, C
7	Qualité scientifique des études incluses évaluée et consignée	2	A, B	2	A, B
8	Qualité scientifique des études incluses utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions	1		1	
9	Méthodes utilisées appropriées pour combiner les résultats des études	1	C	1	C
10	Evaluation de la probabilité d'un biais de publication	1		1	
11	Déclaration des conflits d'intérêts	1	A	1	A
Score		21		22	

RÉSUMÉ / ABSTRACT

AUTEURS : Sarah BOYER et Fabien DELMAS

DIRECTEURS DE THÈSE : Dr. Julien ARTIGNY et Dr. Julie DUPOUY

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine Générale

TITRE : Evaluation du rapport coût-utilité de la généralisation de la vaccination contre les papillomavirus humains aux garçons : méta-revue systématique de la littérature

Introduction : Les papillomavirus humains sont impliqués dans la survenue d'autres pathologies que le cancer cervical touchant également les hommes. Depuis les années 2010, de plus en plus de pays font le choix d'étendre cette vaccination aux garçons malgré un rapport coût-utilité mal établi.

Objectif : Réaliser une analyse du rapport coût-utilité (ICER) d'une vaccination neutre quant au genre, prenant en compte toutes les pathologies attribuées aux HPV.

Méthode : Une méta-revue systématique de la littérature a été réalisée par deux chercheurs sur les bases de données de PubMed, Cochrane et Web of Science ainsi que sur la littérature grise afin d'inclure des revues systématiques publiées entre 2006 et 2019.

Résultats : Les ICER retrouvés sont répartis de part et d'autre du seuil de rentabilité avec un intervalle compris entre 13 700 € et 290 290 USD/QALYg. Cette variabilité est liée à de nombreux facteurs modulateurs : la couverture vaccinale féminine, la prise en compte de toutes les pathologies HPV-induites, le prix et le nombre de doses, la durée et l'efficacité de la protection vaccinale et le taux d'actualisation.

Conclusion : Les ICER estimés sont trop hétérogènes pour permettre de conclure sur l'intérêt médico-économique d'étendre la vaccination anti-HPV aux garçons. De meilleurs rapports coût-utilité sont obtenus lorsque l'ensemble des pathologies HPV-induites sont incluses, notamment les cancers oropharyngés et lorsque la couverture vaccinale féminine est basse (<40%). La diminution du prix des doses ainsi que la généralisation d'un schéma vaccinal à 2 doses devraient améliorer les rapports coût-utilité.

Cost-effectiveness assessment of expanding human papillomavirus vaccination to boys: a systematic meta-review of the literature

Introduction: Human Papillomaviruses are involved in the occurrence of other diseases than cervical cancer, also affecting men. Since 2010s, an increasing number of countries have chosen to extend this vaccination to boys, despite a poorly established cost-benefit ratio.

Objective: To carry out a cost-utility analysis of gender-neutral vaccination, taking into account all diseases attributed to HPV.

Method: A systematic meta-review of the literature was conducted by two researchers on the PubMed, Cochrane and Web of Science databases as well as on the grey literature to include systematic reviews published between 2006 and 2019.

Results: The cost-effectiveness ratios (ICER) found were distributed from either side of the break-even point with a range between 13,700 € and 290,290 USD/QALYg. This variability is related to many modulating factors: female vaccine coverage, consideration of all HPV-induced diseases, price and vaccination schedule, duration and efficacy of vaccine protection, and discount rate.

Conclusion: The estimated ICER are too heterogeneous to allow conclusions to be drawn about the medico-economic benefits of extending HPV vaccination to boys. Better cost-effectiveness ratios are obtained when all HPV-induced diseases are included, especially oropharyngeal cancers, and when female vaccine coverage is low (<40%). The decreasing price of doses as well as the generalization of a 2-dose vaccination schedule should improve the cost-effectiveness ratios.

Mots-clefs : Vaccination, Papillomavirus humain, analyse coût-efficacité, masculin, mixte

Keywords: papillomavirus vaccine, Human papillomavirus, cost-benefit analysis, cost-effectiveness, male, gender-neutral
