

## 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**

*Mémoire personnel*

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**

# **TABLE DES MATIÈRES**

<b>GENESE DU PROJET</b>	<b>2</b>
<b>METHODE</b>	<b>3</b>
I. RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES	3
II. FORMATION A LA METHODE DE RECHERCHE	5
III. SELECTION DES REVUES	5
IV. ANALYSE DE LA QUALITE DES ARTICLES	6
V. PRESENTATION DES RESULTATS	6
VI. ANALYSE DES RESULTATS	7
<b>CONCLUSION</b>	<b>8</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>9</b>

## GENESE DU PROJET

---

J'ai commencé à noter des idées de sujets de thèse dès mon premier semestre d'internat aux Urgences. Lors de mon deuxième semestre en gériatrie, ma Chef de Service, qui avait déjà dirigé plusieurs travaux de thèse, m'a proposé un sujet de thèse à réaliser avec des données du service. Malheureusement, elle n'a pas pu donner suite.

J'ai continué à noter de nombreuses idées de sujets lors de mon 3<sup>ème</sup> semestre ambulatoire en Santé de la femme et de l'enfant, sans parvenir à me libérer suffisamment de temps pour vérifier leur faisabilité. Ce que je suis finalement parvenu à faire lors de mon 4<sup>ème</sup> semestre en Praticien Niveau 1. Après avoir pris le temps d'effectuer des recherches bibliographiques et des recherches sur la base de données du SUDOC, je me suis rendu compte que tous les sujets sauf un, soit ne correspondaient pas à un travail de thèse, soit n'étaient pas faisables, soit avaient déjà été traités.

Il me restait une idée de sujet de thèse, celui qui me tenait le plus à cœur : évaluer la connaissance par les médecins généralistes du coût des examens complémentaires les plus prescrits en routine, en utilisant une méthodologie quantitative par le biais d'un questionnaire. Mais un directeur de thèse potentiel m'a affirmé que ce n'était pas un sujet de thèse valable et m'a conseillé de laisser tomber.

Lors de mon 5<sup>ème</sup> semestre, nous nous sommes retrouvés en collocation avec Sarah BOYER lors de nos stages respectifs en ambulatoire dans le Nord-Aveyron (Laguiole).

Elle était également à la recherche d'un sujet de thèse et nous essayions de nous lancer des idées de sujets l'un à l'autre.

Fin 2018, Sarah BOYER a eu une idée de thème sur l'extension de la vaccination contre les papillomavirus (HPV) aux garçons.

Ce thème m'a tout de suite plu car il me renvoyait à une discussion avec l'un de mes Maîtres, le Dr. Gilles VERREZ, quelques mois plus tôt. Celui-ci me racontait avoir reçu en consultation un jeune homme, qui s'affirmait homosexuel et venait demander une ordonnance pour débiter un schéma vaccinal par GARDASIL™. Le Dr. VERREZ m'avait alors fait part de son insurrection de voir une telle discrimination sur les pratiques sexuelles dans les recommandations vaccinales. Et ce souvenir m'avait marqué.

# METHODE

---

## I. Recherches bibliographiques

Nos premières recherches bibliographiques et sur le SUDOC sur ce thème ont retrouvé de nombreux travaux qualitatifs sur le ressenti des patients, des parents ou des médecins concernant une possible extension de la vaccination.

Le principal axe de recherche que nous avons trouvé concernant la mise en œuvre d'une telle stratégie vaccinale était celui d'une étude en termes de coût-efficacité.

Les résultats des études primaires menées sur le sujet et les stratégies vaccinales adoptées à travers le globe différaient.

Nous avons ainsi initialement imaginé faire un travail sous forme de revue systématique de la littérature sur l'intérêt médico-économique d'étendre la vaccination anti-HPV aux garçons.

Environ un mois plus tard, le 22 Janvier 2019, l'ancienne Ministre de la Santé, Agnès Buzyn, se déclarait favorable à une vaccination anti-HPV des garçons et annonçait avoir saisi la Haute Autorité de la Santé (HAS) sur le sujet (1).

Nous nous retrouvions ainsi avec un thème en plein cœur de l'actualité, mais une pression supplémentaire et un doute sur l'intérêt de notre travail si nous ne parvenions pas à le terminer avant que la HAS ne rende ses conclusions.

Nous nous sommes ensuite mis à la recherche d'un ou d'une directeur/rice de thèse. Pour ce faire, nous avons mené nos recherches sur le site internet du Département Universitaire de Médecine Générale (DUMG) de Toulouse dans l'onglet de Soumission des Projets de Thèse. Nous avons découvert que le Dr. Thierry BRILLAC et le Dr. Julien ARTIGNY avaient tous les deux dirigé récemment des travaux en lien avec la vaccination contre les papillomavirus. Nous leur avons envoyé un mail à tous les deux.

Le Dr. ARTIGNY nous a proposé de nous rencontrer à Toulouse. Il nous a dit être intéressé par le sujet et a accepté de nous diriger. En revanche, il n'avait à ce moment-là pas encore dirigé de thèse avec une méthodologie de revue systématique et souhaitait que nous trouvions une personne plus habituée à cette méthodologie pour co-diriger la thèse.

Il nous a ensuite guidé pour la soumission du projet de thèse, souhaitant que nous soumettions en fait le synopsis de notre thèse à venir.

Cette méthode, déjà rigoureuse, nous a pris beaucoup de temps mais nous a poussés à éplucher un bon nombre de références sur le thème.

Cela nous a pris deux mois. Le document qui a été à la base de notre réflexion et de notre recherche est le rapport du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) de 2016 sur la vaccination des garçons contre les infections à Papillomavirus (2). Nous sommes partis, au fil de nos recherches, vers plusieurs axes différents. Notamment, nous avons lu dans plusieurs articles que la prise en compte des cancers oropharyngés liés aux HPV était un facteur déterminant dans les conclusions en termes de coût-utilité sur l'extension de la vaccination. Or, nous avons cru, pendant un temps, que le lien de causalité entre infection à papillomavirus et ces cancers oropharyngés n'était pas clairement établi. Nous avons donc pensé faire un travail de revue systématique sur le sujet pour essayer de trancher. Finalement, des recherches plus poussées nous ont fait réaliser que les premières sources que nous avons lues étaient assez anciennes (fins des années 90s, début des années 2000). Dans les années 2000, le lien entre infection oropharyngée persistante à HPV et survenue de cancer commençait à être établi mais de nombreuses interrogations persistaient (notamment dans des pays comme la France où tous les cancers de la sphère ORL sont réunis sous la nomenclature « Head and Neck », sans distinction entre les cancers de la bouche, de l'oropharynx, du larynx etc...). Dans les années 2010, les chercheurs ont petit à petit bien identifié que ce sont certains sous-types de carcinomes particuliers qui sont imputables aux HPV.

Après deux mois de recherches et des pistes comme celle-ci écartées, nous sommes revenus à l'idée de départ, c'est-à-dire étudier le rapport coût-efficacité de l'extension de la vaccination aux garçons.

Nous avons en revanche trouvé plusieurs revues déjà effectuées sur le thème mais qui n'arrivaient pas à trancher et trouvaient des résultats disparates.

Nous nous sommes donc orientés vers une méthodologie de méta-revue systématique de la littérature pour essayer d'aboutir à une conclusion qui tienne compte des résultats obtenus par les différentes revues systématiques sur le sujet.

## **II. Formation à la méthode de recherche**

Fort des nombreuses références et connaissances déjà acquises sur le sujet, nous avons pu rédiger le synopsis de notre thèse. Après l'avoir soumis à la relecture du Dr. ARTIGNY, nous l'avons déposé sur le site du DUMG.

En parallèle, nous nous étions inscrits à l'atelier méthodologique organisé par le DUMG et dirigé par le Dr. Julie DUPOUY sur les revues systématiques de la littérature, tenu le 09 Mai 2019. Entre temps, nous avons lu l'article de la revue E-respect sur la méthodologie de la revue systématique (3), ainsi que le livre de Paul Frappé « Initiation à la Recherche » (4) et nous avons lu quelques exemples de revues et méta-revues de la littérature.

Grâce à cet atelier, nous avons pu nettement avancer notre réflexion sur nos équations de recherche, sur les bases de données à utiliser et sur les étapes d'une revue ou méta-revue systématique de la littérature. A l'issue de cet atelier, le Dr. DUPOUY nous a fait l'honneur d'accepter de co-diriger notre travail de recherche avec le Dr. ARTIGNY.

Nous avons commencé le travail sur nos équations de recherches sur les différentes bases de données ainsi que sur la littérature grise.

Malheureusement, de Mai à Novembre 2019, je devais effectuer mon dernier semestre au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU). Rapidement en burn-out, je devais également rendre et présenter mon mémoire de DES en Médecine Générale le 17 Septembre. Avant que nous ayons pu valider nos équations de recherche et commencer la sélection des références j'ai donc dû imposer à Sarah BOYER une pause dans notre travail de recherche commun de Juillet à Novembre. Nous nous sommes revus pour retravailler sur nos équations trois jours après la fin de mes stages.

## **III. Sélection des revues**

Après les avoir retravaillés, nous avons pu faire valider nos critères PICOS (patients, interventions, comparators, outcomes et study design) et nos équations de recherche. Malgré trois journées passées à rechercher des références dans la littérature grise, notamment le détail des travaux de recherches des différentes sociétés savantes ayant abouti aux

recommandations des principaux pays ayant adopté une généralisation de la vaccination anti-HPV (par exemple équivalents des rapports du HSCP ou de l'HAS en France pour les différentes sociétés savantes des USA, de l'Australie, du Royaume Uni etc...), nous n'avons rien trouvé de tel.

Nous avons ensuite extrait les références des différentes bases de données grâce au Logiciel Zotero™. Puis nous avons procédé de façon indépendante à la sélection sur les titres avant la première mise en commun. Nous avons retenu environ cent références chacun dont seulement une cinquantaine en commun, pour un total de 150 références après élimination des doublons. A partir de ces 150 références, nous avons procédé chacun de son côté à une nouvelle sélection sur les abstracts avant la deuxième mise en commun. Puis nous avons à nouveau effectué une sélection indépendante sur les textes intégraux avant la 3<sup>ème</sup> mise en commun avec cette fois-ci discussion et recours au Dr. ARTIGNY pour trancher sur les 2 articles pour lesquels nous n'étions pas entièrement d'accord.

#### **IV. Analyse de la qualité des articles**

Ayant abouti à un résultat de cinq revues retenues, nous avons ensuite procédé à l'analyse de leur qualité méthodologique. Pour ce faire, nous avons utilisé la grille R-AMSTAR (Revised - A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews). Nous avons ainsi analysé la qualité de chaque revue de manière indépendante avant de mettre nos évaluations en commun.

#### **V. Présentation des résultats**

Nous avons ensuite relu les 5 références chacun de notre côté afin d'en extraire les données sur la base d'une grille de lecture que nous avons établie a priori. Puis nous avons travaillé ensemble sur la présentation des résultats de manière brute sous la forme d'un tableau accompagné d'un texte visant à extraire les résultats de façon plus transversale.

## **VI. Analyse des résultats**

Nous avons enfin travaillé à l'analyse des résultats de notre méta-revue où nous avons pu mettre en avant les résultats particuliers de certaines études primaires. Le temps de recherche et de rédaction de notre travail ayant été plus long qu'escompté, la Haute Autorité de Santé a rendu ses conclusions sur l'extension de la vaccination anti-HPV aux garçons avant que nous n'ayons terminé (5). Nous avons choisi de comparer ses résultats aux nôtres, en émettant des hypothèses sur l'extrapolation de nos résultats à la situation française.

## CONCLUSION

---

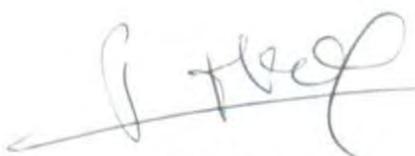
Ce travail de recherche a été l'occasion de faire un bond de progression en termes de rigueur scientifique, grandement accompagné en cela par le Dr. Julien ARTIGNY.

Cette méta-revue nous a permis de réaliser notamment qu'il arrive que certaines revues de la littérature indépendantes et de bonne qualité soient citées ou inspirent des recommandations, mais que bien souvent le substrat de ces revues, c'est-à-dire les études primaires, présentent d'importants conflits d'intérêt, et de ce fait un important biais de publication. Cette constatation aura significativement développé notre esprit critique.

Après tout le travail effectué, j'ai personnellement ressenti une petite déception du fait que nos conclusions ne diffèrent pas de celles de l'HAS. Je reconnais en revanche que nous faisons probablement partie des rares personnes en France à pouvoir critiquer la partie de leur rapport portant sur l'analyse coût-efficacité. A ce titre, nous pouvons souligner que parmi toutes les recommandations internationales ayant abouti à l'extension de la vaccination anti-HPV aux garçons que nous avons trouvées, le rapport de la HAS est le seul à insister à plusieurs reprises sur le fait que ce n'est pas la stratégie la plus coût-efficace.

En conclusion, je dirais que Sarah BOYER et moi-même nous sommes soutenus mutuellement pour accoucher de ce travail commun et que je suis fier de la rigueur dont nous avons fait preuve.

Vu  
Toulouse le 08/09/2020



Le Président du Jury  
Professeur Pierre MESTHÉ  
Médecine Générale

Toulouse, le 15/09/2020  
Vu, permis d'imprimer,  
Le Doyen de la Faculté de  
Médecine Toulouse Rangueil  
Didier CARRIE



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

1. Evrard Nicolas. HPV : pour l'instant, pas de vaccin pour les garçons - Le Généraliste n°2865 - Actualités médicales - Dossier - Calendrier vaccinal - 15 Mars 2019.
2. Haut Conseil de la santé publique. Vaccination des garçons contre les infections à papillomavirus. Rapport. Collection Avis et Rapports. 2016.
3. Dr Julie Dupouy, Dr Sherazade Kinouani. Revue systématique de la littérature : chic et pratique ! E respect. Revue des Etudiants en Soins Primaires & Chercheurs Toulousains. n°3, p19. Mars 2013.
4. Paul Frappé. Initiation à la Recherche, 2<sup>e</sup> édition. FAYR-GP, Association Française des Jeunes Chercheurs en Médecine Générale. Co-édition Global Média Santé et CNGE Productions. 2018.
5. 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.