

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

GENESE DU PROJET	2
TRAVAIL EN BINOME :	4
METHODE :	5
I. RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES	5
II. FORMATION A LA METHODE DE CONCEPTION DE LA REVUE DE LA LITTERATURE	6
III. SELECTION DES ARTICLES A INCLURE	6
IV. ANALYSE DE LA QUALITE DES ARTICLES	7
V. RESULTATS	7
VI. REDACTION	7
CONCLUSION :	8
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :	9

GENESE DU PROJET

En Mai 2018, je démarrais mon 4^{ème} semestre à Laguiole dans le Nord Aveyron : il s'agissait du stage « Praticien niveau I » que je souhaitais faire en campagne pour y découvrir le plein potentiel de l'activité de médecin généraliste. J'ai alors fait la connaissance de Fabien, en stage à Sainte Geneviève-sur-Argence, qui logeait lui aussi dans la maison de santé de Laguiole. Un souci de santé m'empêcha d'accomplir ce semestre mais ce ne fut que partie remise, car j'y suis finalement revenue en Novembre 2018. J'ai eu le plaisir d'y retrouver à nouveau Fabien qui avait décidé de rester pour son SASPAS. Lui et moi n'avions pas encore de sujet de thèse et l'idée d'unir nos forces devenait de plus en plus évidente.

Nous avons donc chacun de notre côté mené une réflexion pour trouver un sujet de thèse intéressant. Pour ma part, j'avais une certaine attirance pour un sujet relatif à la prévention en médecine générale. Cet aspect m'avait été révélé lors d'un échange avec un patient alors que j'étais externe en 4^{ème} année en diabétologie. Ce patient avait une soixantaine d'années et était d'une extrême douceur malgré ses nombreuses et graves pathologies liées au diabète. Son médecin de famille lui avait parlé d'un « petit diabète », mais ne sachant pas le risque que cela représentait, il avait négligé son suivi et en subissait désormais de lourdes conséquences. C'est grâce à lui que j'ai compris le rôle de prévention et le rôle de première ligne détenus par le médecin traitant. Une défaillance à ce niveau a des répercussions sur toute la suite de la prise en charge. Cette rencontre aura fortement contribué à m'orienter vers la spécialité de médecine générale.

Afin de trouver l'inspiration, Fabien et moi avons lu des travaux de thèses. Mon intérêt pour la prévention me porta sur le thème de la vaccination et plus précisément, sur l'extension de la vaccination anti-papillomavirus aux garçons. En Décembre 2018, j'en parlai à Fabien qui fut enthousiaste, d'autant plus qu'il venait d'avoir une discussion avec un de ses maîtres de stage à ce sujet.

Le thème trouvé, Fabien sollicita le Dr Julien ARTIGNY pour lui proposer de diriger notre thèse selon une méthodologie de revue systématique de la littérature. Tous deux avaient eu l'occasion de se croiser au cours d'un semestre précédent en Aveyron, et Fabien savait qu'il encadrerait une autre thèse sur ce thème. Il accepta en nous proposant de faire une co-direction avec un autre directeur de thèse plus habitué à cette méthodologie.

En Janvier 2019, nous avons eu la surprise d'entendre que la Ministre de la Santé, Agnès Buzyn, se déclarait favorable à la vaccination contre le papillomavirus des jeunes garçons et saisissait la HAS (Haute Autorité de Santé) à ce sujet (1). Notre question de recherche devenait ainsi un sujet d'actualité mais on craignait que la HAS nous devance.

Notre première recherche bibliographique nous amena dans une direction finalement différente. En effet, il nous semblait que le lien entre infection persistante à HPV et cancers oropharyngés n'était pas clairement établi. Or, le rapport du HCSP (Haut Conseil de Santé Publique) de 2016 (2) mentionnait que la prise en compte de cette catégorie de cancers était déterminante dans le rapport coût/efficacité de la vaccination. Une revue systématique visant à étudier ce lien de causalité nous semblait donc intéressante. Malheureusement, après presque deux mois, il a fallu se rendre à l'évidence que les connaissances anatomo-histologiques actuelles laissaient peu de doute sur l'implication de certains génotypes HPV, surtout 16 et 18, dans la survenue de certains sous-types de cancers ORL.

Cette prise de conscience nous amena à nouveau sur notre idée initiale : élaborer une question de recherche portant sur le rapport de coût-efficacité de l'extension de la vaccination anti-HPV aux garçons. Cette réorientation de la thèse me frustrait un peu car j'avais l'impression de quitter mon cœur de métier qui est le service au patient. Mais finalement, cela fait aussi partie de notre rôle que de prendre soin de la santé des patients et de préserver le système de santé qui rend ce soin possible.

La nouvelle recherche bibliographique retrouvait un certain nombre de revues portant sur l'analyse coût/utilité de la vaccination mixte. Cependant, leurs conclusions étaient assez divergentes. Fabien me proposa alors de nous orienter vers une méta-revue systématique afin d'inclure tous ces résultats et de donner ainsi plus de force à notre travail de recherche.

La question de recherche enfin définie et validée par le Dr Julien ARTIGNY, nous avons alors pu rédiger le synopsis et soumettre notre sujet de thèse au DUMG qui le valida début Mai 2019.

Durant ce même mois, nous avons assisté à l'atelier de formation animé par le Dr Julie DUPOUY sur la méthode de la revue systématique de la littérature. Ce fut l'occasion de la rencontrer et de lui proposer de co-diriger notre thèse avec le Dr Julien ARTIGNY. Elle accepta et nous conforta également dans notre choix de faire une méta-revue.

La HAS effectua son travail plus rapidement que nous. En décembre 2019, elle annonça que la vaccination serait désormais recommandée aux garçons à partir de 11 ans dès Janvier 2021 (3)(4). Nous décidâmes alors de profiter de cette situation pour analyser et comparer ces résultats avec ceux de notre propre recherche.

TRAVAIL EN BINOME :

Durant toute ma scolarité, j'ai toujours préféré travailler seule. Peut-être ai-je eu tort car ce fut un vrai plaisir de travailler en la compagnie de Fabien. Faire ce travail à deux a été un bon moyen de s'auto-discipliner et de se mettre efficacement à l'œuvre. On se sent engagé vis-à-vis de l'autre. De plus, au cours de nos réflexions, nous ne partions pas toujours dans la même direction, donnant lieu à des échanges intéressants et à un résultat plus pertinent.

La seule difficulté a été de rendre compatible nos emplois du temps, surtout pendant la période de Mai à Novembre 2019 à cause du stage très intense de Fabien au CHU de Toulouse. Dès son retour en Aveyron, nous avons pu alors redémarrer notre travail de recherche.

Notre amitié a facilité grandement ce travail. Même la semaine intensive passée dans le Nord Aveyron pour avancer dans la rédaction de la thèse a réussi à prendre quelques airs de vacances à la montagne !

METHODE :

I. Recherches bibliographiques

Au cours de l'internat, j'ai assisté à deux séminaires « Informatique-recherches documentaires » à la bibliothèque de la Faculté de Médecine. Ces séminaires m'ont permis d'acquérir les bases pour effectuer des recherches bibliographiques sur différentes bases de données, ainsi que pour extraire ces données via des logiciels de gestion bibliographique tels que ZOTERO®.

Dans un premier temps, nous avons réalisé une recherche bibliographique afin d'étudier le contexte de notre sujet. Cette étape nous a d'ailleurs amenés à réorienter notre question de recherche.

Après avoir défini nos critères PICOS, nous avons élaboré plusieurs équations de recherche. L'atelier de formation à la méthode de la revue systématique de littérature du Dr Julie DUPOUY a été d'une aide précieuse pour cette étape. Suivant ses conseils, nous avons privilégié des équations de recherche plus ouvertes afin de permettre une recherche exhaustive. Pour leur élaboration, nous en avons testées chacun de notre côté puis avons sélectionné ensemble celles qui nous paraissaient les meilleures.

La recherche bibliographique a été menée en Novembre et Décembre 2019 à partir des bases de données suivantes : PubMed, Cochrane Library et Web of Science. Afin de diminuer le biais de sélection, cette recherche a été complétée par une interrogation manuelle de différentes bases de données de la littérature grise ainsi que par une recherche sur Google Scholar et sur le registre prospectif international des revues systématique PROSPERO. Ces étapes ont été réalisées ensemble.

Les données extraites ont ensuite été classées dans une bibliothèque partagée ZOTERO®.

II. Formation à la méthode de conception de la revue de la littérature

En Mai 2019, nous avons participé à l'atelier méthodologique du Dr Julie DUPOUY. Ceci nous a permis de travailler sur les critères PICOS et de saisir la méthodologie pour élaborer l'équation de recherche.

Nous nous sommes aussi appuyés sur l'article publié dans E-respect « revue systématique de la littérature chic et pratique » (5) et, personnellement, sur l'article disponible sur le site Cairn.info « Améliorer les pratiques et l'organisation des soins : méthodologie des revues systématiques » (6).

Fabien s'était également muni du livre « Initiation à la recherche » de Paul Frappé (7).

La thèse de Marie-Charlotte Lémouzy et Aurélie Lacanal nous a également aidé dans la compréhension de la méthodologie (8).

III. Sélection des articles à inclure

Cette étape de sélection a été effectuée individuellement.

Sur les 1013 articles extraits au total, nous avons d'abord réalisé une première sélection sur le titre des articles puis une seconde sélection sur lecture des abstracts, chaque sélection étant suivie d'une mise en commun sans discussion.

22 articles ont ainsi été retenus pour la lecture intégrale. Lors de la mise en commun de cette dernière étape de la sélection, deux revues furent l'objet d'un désaccord entre Fabien et moi, nécessitant l'intervention du Dr Julien ARTIGNY.

Au final, 5 articles furent inclus.

IV. Analyse de la qualité des articles

Pour l'évaluation des articles, nous avons utilisé la grille R-AMSTAR qui est l'outil d'évaluation des revues systématiques. Cette évaluation a également été faite individuellement.

V. Résultats

Nous avons lu individuellement chaque article, après avoir établi ensemble une grille de lecture afin de recueillir les données répondant à notre question de recherche. Ce travail de recueil a été effectué chacun de notre côté afin de s'assurer d'une compréhension commune et de diminuer la perte de données.

VI. Rédaction

Le synopsis a servi de base à la rédaction de l'introduction. Ensemble, nous l'avons remodelé, en tenant compte des remarques du Dr Julien ARTIGNY.

Concernant la partie « Méthodologie », la rédaction fut assez simple car nos critères PICOS étaient bien définis et la méthode comprise. J'en rédigeai une bonne partie alors que Fabien réalisa le diagramme de flux et la totalité des tableaux.

La partie « Résultat » et « Discussion » furent rédigées ensemble. On avait souvent pour habitude de faire chacun de notre côté un brouillon sur lequel on organisait nos idées principales, puis on faisait une mise en commun. Cette méthode de travail était sans doute un peu plus chronophage, mais c'était intéressant de voir comment chacun envisageait les choses selon sa logique. Ce procédé a probablement permis une meilleure rédaction.

La mise en page fut en grande partie l'œuvre de Fabien.

CONCLUSION :

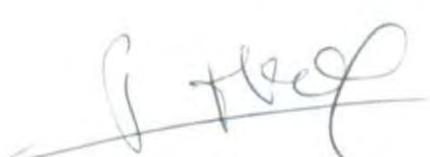
Ce travail de thèse a été l'occasion d'apprendre à manier certains outils, comme les bases de données, afin d'effectuer des recherches sur un sujet particulier.

Cela apprend également à garder un esprit critique pendant la lecture des articles. En effet, l'évaluation par la grille R-AMSTAR m'a permis d'examiner la méthodologie employée, de rechercher de possibles biais et de vérifier la présence de conflits d'intérêt des auteurs ou de financement externe.

On a constaté que la recherche clinique était en grande partie initiée et financée par ceux qui produisent les médicaments. Cela est assez logique mais demande donc une vigilance de la part du lecteur-prescripteur.

Je reste néanmoins un petit peu déçue par la conclusion de notre travail de thèse car il ne permet pas de dégager une réponse claire sur le rapport coût/efficacité de l'extension de la vaccination contre le papillomavirus aux garçons. Il ne s'agit probablement pas de la stratégie de santé publique la plus efficiente. Cependant, l'élaboration de cette thèse m'aura fait découvrir toutes les autres pathologies causées par l'infection à HPV, dont un certain nombre touchent les hommes. Les données de pharmacovigilance des vaccins anti-HPV étant à ce jour rassurantes, je conseillerai la vaccination aux jeunes garçons tout en gardant un regard sur les prochaines données concernant son innocuité et son efficacité dans la prévention des pathologies HPV-induites.

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. 19 févr 2016;
3. 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.
4. Centre National de Référence Papillomavirus. (page consultée le 24/08/20). Vaccination des garçons contre les HPV, [en ligne]. <https://www.cnr-hpv.fr/vaccination-des-garcons-contre-les-hpv/>.
5. Dr Julie Dupouy, Dr Sherazade Kinouani. Revue systématique de la littérature chic et pratique. E-Respect. Revue des Etudiants en Soins Primaires & Chercheurs Toulousains. Mars 2013. (3):19-26.
6. Vincent Zaugg, Virginie Savoldelli, Brigitte Sabatier, Pierre Durieux. Améliorer les pratiques et l'organisation des soins : méthodologie des revues systématiques. Santé Publique. 2014;26:655-667.
7. Paul Frappé. Initiation à la recherche 2e édition. Association française des jeunes chercheurs en médecine générale: Coedition Global Media Sante CNGE productions; 2018.
8. Aurélie Lacanal, Marie-Charlotte Lemouzy. Place du dépistage de Chlamydia trachomatis avant la pose d'un Dispositif Intra- Utérin : une méta-revue systématique de la littérature [Thèse de Doctorat d'Université, Médecine Générale]. Toulouse: Université Tououse III; 2018.