

Université de Montréal

**Association entre le mode d'accouchement et la transmission verticale du virus
du papillome humain**

Par
Émilie Nantel

Département de médecine sociale et préventive

École de santé publique

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de

Maîtrise en épidémiologie

Septembre 2020

© Émilie Nantel

Université de Montréal
Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique

Ce mémoire intitulé

**Association entre le mode d'accouchement et la transmission verticale du virus
du papillome humain**

Présenté par
Émilie Nantel

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Kate Zinszer
Présidente-rapporteur

Helen Trottier
Directrice de recherche

Marie-Hélène Mayrand
Codirectrice de recherche

Julie Bruneau
Membre du jury

RÉSUMÉ

Contexte : La littérature suggère que le virus du papillome humain (VPH) puisse être transmis verticalement. Or, le mécanisme exact de transmission verticale demeure inconnu et les données ne permettent pas de savoir dans quelle mesure la transmission verticale est affectée par le mode d'accouchement. L'objectif de l'étude était de mesurer l'association entre le mode d'accouchement et la détection d'ADN du VPH chez les bébés.

Méthode : Nous avons utilisé les données de 1052 femmes enceintes de la cohorte HERITAGE. Des échantillons vaginaux auto-collectés ont été obtenus chez les mères durant la grossesse, et des échantillons des muqueuses de la bouche, la gorge, les yeux et de la région anogénitale ont été collectés chez les bébés à la naissance et à 3 mois. Nous avons inclus les 282 femmes ayant eu un test VPH positif au premier et troisième trimestre de grossesse. Tous les échantillons ont été analysés pour la détection d'ADN du VPH par la méthode de réaction de polymérase en chaîne (PCR) avec le test Linear Array^{MC}. Les informations sur l'accouchement ont été collectées dans les dossiers médicaux. L'association entre le mode d'accouchement et la transmission verticale du VPH a été mesurée par régressions logistiques.

Résultats : La probabilité de transmission verticale du VPH a été de 8,9% (25/282), soit 3,7% (3/81) pour les césariennes et 10,9% (22/201) pour les accouchements vaginaux. Chez 21 des 25 enfants positifs au VPH (84%), il y avait au moins un génotype concordant avec leur mère, et tous sont nés par accouchement vaginal. Une augmentation significative du risque de transmission verticale du VPH a été observée pour l'accouchement vaginal, en comparaison avec la césarienne (OR ajusté: 3,63, intervalles de confiance à 95% (IC 95%): 1,03-12,82). Nous n'avons pas observé d'association significative entre la césarienne suivant la rupture des membranes et le risque de transmission, lorsque comparé avec la césarienne avec membranes intactes (OR ajusté : 1,31, IC 95% : 0,10-17,76). Il n'y a pas eu d'association entre la durée écoulée entre la rupture des membranes et la naissance (en heures continues) et le risque de transmission verticale (OR : 1,00, IC 95% : 0,97-1,02).

Conclusion : L'accouchement par césarienne a été associé à un risque significativement plus faible de transmission du VPH chez les bébés. La transmission verticale du VPH surviendrait principalement lors du passage dans le canal vaginal car très peu d'enfants nés par césarienne ont été infectés au VPH. Puisque la rupture des membranes avant la césarienne et la durée entre la rupture des membranes et la naissance n'ont pas été associées à un risque de transmission du VPH plus élevé, nos résultats suggèrent que la transmission par infection ascendante après rupture des membranes est probablement rare.

Mots-clés : virus du papillome humain (VPH), transmission verticale, grossesse, mode d'accouchement, accouchement vaginal, césarienne

ABSTRACT

Background: The literature suggests that human papillomavirus (HPV) can be transmitted vertically. However, the exact mechanism of vertical transmission remains unknown and the data do not allow us to know to what extent vertical transmission is affected by the mode of delivery. The aim of the study was to measure the association between mode of delivery and the detection of HPV DNA in infants.

Method: We used data from 1052 pregnant women from the HERITAGE cohort. Self-collected vaginal samples were obtained from mothers during pregnancy, and specimens from the mucous membranes of the mouth, throat, eyes and anogenital region were collected from infants at birth and at 3 months. We included 282 women who had both positive HPV tests in the first and third trimester of pregnancy. All samples were analyzed for detection of HPV DNA by the polymerase chain reaction (PCR) method with the Linear Array™ assay. Information about the delivery was collected from medical records. The association between the mode of delivery and HPV detection in infants was measured using logistic regressions.

Results: The probability of transmission of HPV was 8.9% (25/282); 3.7% (3/81) for caesarean sections and 10.9% (22/201) for vaginal deliveries. In 21 of 25 HPV positive infants (84%), there was at least one genotype concordant with their mother, and all were born vaginally. A significant increase in the risk of transmission of HPV was observed for vaginal delivery, compared to caesarean section (adjusted OR: 3.63, 95% confidence intervals (95% CI): 1.03-12.82). We found no significant increase in the risk of HPV transmission for caesarean section following rupture of membranes, compared to caesarean section with intact membranes (adjusted OR: 1.31, 95% CI: 0.10-17.76). There was no association between the time between rupture of membranes and birth (in continuous hours) and the risk of vertical transmission (OR: 1.00, 95% CI: 0.97-1.02).

Conclusion: Caesarean delivery is associated with a significantly lower risk of HPV vertical transmission. Vertical transmission is thought to occur mainly during passage through the vaginal canal, because very few infants born by caesarean section have been infected with HPV. Since rupture of membranes before caesarean section and the time between ruptured membranes and

birth have not been associated with a higher risk of HPV transmission, our results suggest that transmission by ascending infection after rupture of membranes is unlikely.

Keywords: Human papillomavirus (HPV), vertical transmission, pregnancy, mode of delivery, vaginal delivery, caesarean section

Table des matières

RÉSUMÉ.....	i
ABSTRACT	iii
Table des matières	v
Liste des tableaux	viii
Liste des figures.....	ix
Liste des sigles et abréviations	x
Remerciements	xii
Chapitre 1 : Introduction	1
Chapitre 2 : Recension des écrits	3
2.1 Virus du papillome humain: définition et classification.....	3
2.1.1 Prévalence	4
2.1.2 Incidence	5
2.1.3 Persistance de l'infection chez l'adulte	6
2.2 Risques à la santé	7
2.2.1 Cancers	7
2.2.1.1 Génotypes associés aux cancers	8
2.2.2 Lésions bénignes	8
2.2.3 Prévention.....	10
2.2.4 Traitement	10
2.3 Outils de détection et génotypage du VPH.....	11
2.4 Transmission du VPH	12
2.4.1 Transmission sexuelle	12
2.4.2 Transmission non-sexuelle	12
2.4.2.1 Transmission non-sexuelle chez l'enfant, considérations particulières : infection vs contamination chez les nouveau-nés	13
2.4.2.2 Transmission horizontale par le lait maternel, par auto-inoculation, hétéro-inoculation et par fomites.....	15
2.4.2.3 Transmission verticale à la fécondation	16
2.4.2.4 Transmission verticale durant la grossesse.....	16
2.4.2.5 Transmission verticale à l'accouchement et impact du mode d'accouchement	17

2.4.3 Transmission verticale à l'accouchement, impact de facteurs autres que le mode d'accouchement.....	21
2.5 Retour sur la littérature.....	23
Chapitre 3 : Méthodologie.....	24
3.1 Objectifs	24
3.2 Questions de recherche.....	24
3.3 Hypothèses	24
3.4 Devis et description de la cohorte HERITAGE.....	25
3.5 Collecte des données	26
3.5.1 Questionnaires	27
3.5.2 Revue des dossiers médicaux	27
3.5.3 Prélèvements chez les femmes enceintes	27
3.5.4 Prélèvements chez les bébés.....	28
3.5.5 Détection et génotypage des VPH.....	28
3.6 Description de l'échantillon pour la présente étude	29
3.7 Analyses statistiques.....	30
3.7.1 Grossesses multiples.....	32
3.8 Puissance statistique de l'étude	33
3.9 Considérations éthiques.....	33
3.10 Contribution spécifique au projet de recherche.....	34
3.11 Contribution spécifique à l'étude HERITAGE	34
Chapitre 4. Manuscrit.....	35
Chapitre 5 : Discussion.....	54
5.1 Retour sur les résultats	54
5.2 Forces de l'étude	57
5.2.1 Détection chez les bébés.....	57
5.2.2 Prélèvement vaginal auto-collecté.....	58
5.2.3 Taille d'échantillon.....	58
5.2.4 Autres forces.....	58
5.3 Limites.....	59
5.4 Biais.....	59
5.4.1 Biais de confusion	59
5.4.2 Biais de sélection.....	59

5.4.3 Biais d'information.....	60
5.4.4 Données manquantes	60
5.5 Validité externe	61
Chapitre 6 : Conclusion.....	62
Références	63
ANNEXE 1 : Sommaire de la littérature sur l'impact du mode d'accouchement sur le risque de transmission verticale du VPH	i
ANNEXE 2 : Calendrier de collecte des données pour la cohorte HERITAGE	viii
ANNEXE 3 : Questionnaire au recrutement	ix
ANNEXE 4 : Questionnaire à l'accouchement	xix
ANNEXE 5 : Formulaire de collection des données à l'accouchement (CRF accouchement).....	xxv

Liste des tableaux

Dans le mémoire

Tableau 1: Classification des VPH reconnus comme étant oncogènes, ou possiblement oncogènes	3
Tableau 2: Nombre de cancers attribuables au VPH dans le monde, 2012	7
Tableau 3: Définition opérationnelle des variables potentiellement confondantes étudiées	32
Tableau 4: Durée entre la rupture des membranes et l'accouchement chez les 240 femmes incluses dans l'analyse	56
Tableau 5: Analyses de sensibilité : impact des différentes catégorisations de la variable de durée de rupture des membranes sur l'OR brut chez les 240 femmes avec données de rupture disponibles	57
Tableau 6: Sommaire de la littérature sur l'impact du mode d'accouchement sur le risque de transmission verticale du VPH	i

Dans le manuscrit

Table 1: Characteristics of the study participants.....	51
Table 2: HPV genotyping results in mother during pregnancy and in infant for all HPV positive infants at birth or 3 months of age	52
Table 3: Association between the mode of delivery and HPV detection in infants	53

Liste des figures

Dans le mémoire

Figure 1: Graphique en forêt des études sur la transmission verticale du VPH selon le mode d'accouchement chez les paires mère-enfant concordantes incluses dans l'étude de Chatzistamatiou et al (2016)	18
Figure 2: Graphique en forêt des études sur la transmission verticale du VPH selon le mode d'accouchement incluses dans l'étude de Medeiros et al (2005)*	18
Figure 3: Calendrier de collecte des données	26
Figure 4: Processus d'inclusion des femmes éligibles dans l'analyse.....	29
Figure 5: Calendrier de collecte des données pour la cohorte HERITAGE	viii
Figure 6: Questionnaire au recrutement	ix
Figure 7: Questionnaire à l'accouchement.....	xix
Figure 8: CRF accouchement	xxv

Dans le manuscrit

Figure 1: Study flow diagram.....	53
-----------------------------------	----

Liste des sigles et abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

β -globine : Bêta-globine

CHU : Centre hospitalier universitaire

CHUM : Centre hospitalier de l'Université de Montréal

CI : *Confidence interval*

DNA : *deoxyribonucleic acid*

HERITAGE : *Human Papillomavirus perinatal transmission and risk of HPV persistence among children*

HPV : *Human papillomavirus*

HR-VPH : VPH à haut risque, en anglais *high-risk HPV*

IC: Intervalle de confiance

IQR : *Interquartile range*

ITS : Infection transmissible sexuellement

LR-HPV : VPH à faible risque, en anglais *low-risk HPV*

OR : Rapport des cotes, en anglais *odds ratio*

RR : Risque relatif

SD : *Standard deviation*

Test Pap : test de Papanicolaou

PCR : Réaction de polymérase en chaîne, en anglais *polymerase chain reaction*

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VPH : Virus du papillome humain

VPH+ : positif au virus du papillome humain

VPH- : négatif au virus du papillome humain

vs : versus

Remerciements

Merci à Helen Trottier et Marie-Hélène Mayrand, mes directrices de recherche, pour m’ avoir fait confiance et m’ avoir accueillie à bras ouverts dans la grande équipe HERITAGE. Merci de m’ avoir soutenue, encadrée, encouragée, rassurée et motivée tout au long du processus. Merci à chacune de leurs critiques qui m’ ont rendue encore plus fière du travail accompli. Ma reconnaissance est infinie.

Merci à l’ ensemble du groupe HERITAGE, qui a investi tout son talent dans la réalisation de cette étude. Un merci tout spécial à Louise Laporte pour m’ avoir épaulée et pour avoir répondu à mes innombrables courriels, à 7h comme à 23h. Merci également à Julie Guenoun, qui a généreusement donné de son temps afin de m’ apprendre les bases des analyses PCR en laboratoire.

Merci à Pierre Paquette, ancien patron et ami, qui a cru en mes compétences avant que j’ y crois moi-même.

Enfin, merci à ma famille et mes amis pour leur support infini durant ces six années d’ études à l’ Université de Montréal. Merci à mes parents de m’ avoir offert cette chance incroyable de pouvoir étudier ce qui me plaisait, et aussi longtemps que je le souhaitais. Mille mercis à ma maman, qui a dédié les vingt dernières années à lire, commenter et corriger tous mes travaux.

*À celle qui m'a tout appris,
sauf l'épidémiologie*

Chapitre 1 : Introduction

Le virus du papillome humain (VPH) est l'infection transmissible sexuellement (ITS) la plus répandue dans le monde (1). Au Canada, on estime que 75% des gens sexuellement actifs seront infectés au VPH au moins une fois dans leur vie (2). Le VPH est bien connu pour son potentiel oncogène; il est une cause nécessaire au cancer du col de l'utérus, quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde (3). Le VPH a aussi été associé à plusieurs autres cancers, notamment celui du pénis, de l'anus, de la vulve, de l'oropharynx, du pharynx et du larynx (4). Globalement, le VPH est la cause de 4,8% de tous les cancers dans le monde, soient 6,9% des cancers dans les pays en voie de développement et 2,1% des cancers dans les pays développés (5). Des lésions bénignes peuvent également résulter d'une infection au VPH: les condylomes (verruës génitales) et la papillomatose respiratoire, affection rare pouvant entraîner des problèmes respiratoires graves et même mortels (6).

Il existe près de 200 génotypes du VPH (7) dont 40 affectent les muqueuses génitales et peuvent se transmettre sexuellement (8). Douze de ces VPH sont reconnus par le Centre international de recherche sur le cancer comme étant oncogènes (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59) et deux autres sont responsables de la presque totalité des lésions bénignes (VPH 6 et 11) (9). Il apparaît toutefois que le contact sexuel n'est pas le seul mode de transmission. La littérature suggère que les nouveau-nés peuvent être exposés au VPH durant la période périnatale, et qu'une transmission plus tôt en grossesse peut aussi survenir. Or, le mécanisme exact de transmission verticale du VPH demeure inconnu. Plusieurs mécanismes de transmission ont été proposés, notamment une transmission prénatale, par exemple péri-conceptionnelle (sperme infecté) ou transplacentaire, ou encore une transmission périnatale par infection ascendante après rupture des membranes ou durant le passage dans le canal vaginal (10, 11). Les données actuelles ne permettent pas de déterminer à quel point le mode d'accouchement influence la transmission mère-enfant du VPH. Les études sur le sujet sont peu nombreuses et les résultats sont inconsistants (12-20). Plusieurs limites ont d'ailleurs été soulevées dans ces études, notamment les petites tailles d'échantillon (moins de 40 femmes positives au VPH durant la grossesse) et la grande variabilité des méthodologies. Une meilleure compréhension des mécanismes de transmission verticale, particulièrement en lien avec le mode d'accouchement apporterait un éclairage important sur

l'histoire naturelle du VPH. En utilisant les données collectées par l'étude de cohorte prospective HERITAGE (*Human Papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children : A prospective cohort study*), le présent projet visait à étudier l'association entre le mode d'accouchement et le risque de transmission verticale du VPH.

Ce mémoire de recherche se divise en six chapitres. Ce premier chapitre présente l'introduction, puis le second résume la littérature traitant du virus du papillome humain, des modes de transmission et du lien entre la transmission verticale et le mode d'accouchement. Dans le troisième chapitre se trouve la méthodologie. Les résultats de recherche sont ensuite présentés dans le quatrième chapitre, sous forme d'un manuscrit d'article qui a pour titre: *Association between the mode of delivery and vertical transmission of Human papillomavirus*. Le cinquième chapitre donne un retour et une discussion sur les résultats obtenus ainsi que sur les forces et les faiblesses de l'étude. Enfin, le sixième chapitre présente la conclusion.

Chapitre 2 : Recension des écrits

2.1 Virus du papillome humain: définition et classification

Le VPH n'est pas qu'un seul virus; il désigne plutôt une famille de virus apparentés se catégorisant en fonction de ses génotypes. À ce jour, près de 200 génotypes de VPH ont été identifiés (7). Les différents génotypes de VPH sont classifiés en fonction de leur tropisme tissulaire (muqueux ou cutané) et de leur potentiel oncogène (haut-risque ou faible-risque) avec le cancer du col de l'utérus (9). Plus de 40 génotypes de VPH sont de type muqueux (8) et peuvent donc infecter les muqueuses anogénitale et orale.

On retrouve douze génotypes officiellement reconnus comme étant oncogènes (HR-HPV). Selon une des plus récentes classifications, il s'agit des génotypes 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 (9) (voir le tableau ici-bas). On retrouve aussi les treize génotypes possiblement ou probablement à haut risque, soient les génotypes 26, 30, 34, 53, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82, 85, 97. Les autres génotypes sont considérés comme étant à faible risque (LR-HPV) incluant les génotypes 6 et 11 qui causent des lésions bénignes et les condylomes (9, 21).

Tableau 1: Classification des VPH reconnus comme étant oncogènes, ou possiblement oncogènes

Groupe	Génotype	Commentaire
1	16	Génotype le plus oncogène, connu pour causer le cancer à plusieurs sites
1	18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Preuves suffisantes de leur rôle dans le cancer du col de l'utérus
2A	68	Preuves limitées chez les humains, mais preuves mécanistiques de son rôle dans le cancer du col de l'utérus
2B	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82	Preuves limitées chez l'humain du rôle dans le cancer du col de l'utérus
2B	30, 34, 69, 85, 97	Classés en raison de leur analogie phylogénétique aux génotypes de VPH avec des preuves suffisantes ou limitées

Tableau traduit et adapté de Bouvard (2009), avec la permission de Elsevier (9)

2.1.1 Prévalence

On estime qu'environ 75% des gens sexuellement actifs seront infectés par un VPH au moins une fois dans leur vie (2) et qu'aux États-Unis, environ une personne sur dix aurait une infection active au VPH (22). L'âge aux premières relations sexuelles et le nombre de partenaires sexuels récents et à vie sont les facteurs les plus fortement associés au risque d'avoir une infection au VPH (5). Dans sa publication de 2005, l'Institut national de santé publique du Québec cite les principaux facteurs de risque associés à une infection au VPH : le comportement sexuel, l'âge, l'ethnie, les caractéristiques sociodémographiques, les antécédents d'infection transmissible sexuellement, la parité, les méthodes contraceptives utilisées et le tabagisme (23).

L'infection au VPH est très souvent subclinique et la majorité des personnes infectées l'ignorent (24, 25). Il est estimé que moins d'une personne sur 100 ayant une infection active au VPH a des lésions cliniquement détectables (25). La prévalence du VPH varie considérablement selon les caractéristiques sociodémographiques des populations étudiées. Dans la majorité des pays, la prévalence du VPH dans la population générale se situerait entre 10 et 20% (23). Au Québec, ce sont les jeunes de 20 à 24 ans qui sont les plus touchés (2). Cette tendance est répandue puisque plusieurs études ont montré que l'âge est associé au risque d'infection, les personnes plus âgées ayant des prévalences plus faibles que les plus jeunes (17, 23, 26). L'Organisation mondiale de la santé mentionne d'ailleurs que le risque d'être infecté au VPH atteint un sommet peu après le début des relations sexuelles, autant chez les hommes que chez les femmes (27). Une étude réalisée auprès de 1921 femmes âgées de 14 à 59 ans aux États-Unis a montré, chez les femmes sexuellement actives, les proportions d'infection au VPH suivantes: 39,6% chez les 14-19 ans, 49,3% chez les 20-24 ans, 27,8% chez les 25-29 ans, 27,3% chez les 30-39 ans, 23,9% chez les 40-49 ans, et 20,2% chez les 50-59 ans (28).

La prévalence d'infections au VPH diminue généralement avec l'âge chez les femmes (5). Chez les hommes, on observe peu de variation entre les groupes d'âge et l'âge n'est pas significativement associé au risque d'infection au VPH (29). Dans des articles portant sur l'infection au VPH chez 1160 hommes du Brésil, du Mexique et des États-Unis, on note les prévalences d'une infection au VPH (tous génotypes confondus) par groupe d'âge suivantes : 51,2% chez les 18-19 ans, 59,7% chez les 20-24 ans, 58,9% chez les 25-29 ans, 68,8% chez les 30-

34 ans, 57,9% chez les 35-39 ans, 63,5% chez les 40-44 ans, et 61,3% chez les 45-70 ans (29, 30). Les chercheurs n'ont noté aucune association significative entre l'âge et l'infection aux génotypes oncogènes ($p=0,354$), ni aucune association significative entre l'âge et l'infection au VPH, tous génotypes confondus (valeur p non spécifiée) (29, 30).

Une méta-analyse par de Sanjosé et al (1) a rapporté que parmi 48 études regroupant des femmes de partout dans le monde ayant une cytologie normale, les génotypes 16 et 18 étaient les deux génotypes les plus prévalents (2,5% et 0,9%, respectivement), suivi des génotypes 31 (0,7%), 58 (0,6%) et 52 (0,6%). Le génotype 16 était d'ailleurs le plus fréquent dans toutes les régions du monde (sur 14 régions) à l'exception de l'Afrique de l'Est.

Les estimés de prévalence des infections VPH chez les femmes enceintes varient de 6% à 65%, la moyenne se situant à environ 24% (12). Une méta-analyse regroupant 28 études, dont 14 portaient sur des femmes enceintes et 14 sur des femmes enceintes et non-enceintes appariées selon l'âge, a montré un risque d'infection au VPH significativement plus élevé chez les femmes enceintes (OR : 1,42. IC 95% : 1,25-1,61) (31). Le risque le plus élevé se retrouvait chez les femmes enceintes de moins de 25 ans (OR : 1,79. IC 95% : 1,22-2,63). Ces différences de risques entre les femmes enceintes et non-enceintes pourrait s'expliquer par une certaine dysfonction immunitaire démontrée chez les femmes lors de la grossesse (32). Dans l'ensemble, les génotypes les plus fréquemment détectés durant la grossesse incluent les VPH à haut-risque 16, 18, 31, 33, 35 et 58, ainsi que les génotypes à faible-risque 6 et 11 (31, 33).

2.1.2 Incidence

L'incidence du VPH au niveau du col de l'utérus est aussi étroitement liée à l'âge. L'incidence atteint son sommet chez les jeunes femmes sexuellement actives, puis diminue chez les femmes plus âgées (34, 35). Les données d'incidence du VPH chez les femmes plus âgées sont relativement rares et la plupart des études sont concentrées dans des tranches d'âges restreintes (34). Des études ayant mesuré l'incidence du VPH (tous génotypes confondus) chez des femmes ont rapporté une incidence globale se situant entre 5,2 et 19,0 par 1000 personnes-mois (36-43). Syrjänen et al (44) ont noté une incidence (VPH oncogènes uniquement) de 30,4 pour 1000 personnes-mois chez des femmes âgées de 15 à 20 ans. L'incidence a graduellement diminuée chez les femmes plus âgées

pour atteindre 26,3 pour 1000 personnes-mois chez les 21-25 ans, 4,6 pour 1000 personnes-mois chez les 26-30 ans, 7,3 pour 1000 personnes-mois chez les 31-35 ans et 4,5 pour 1000 personnes-mois chez les 36-40 ans. Une étude récente (45) a aussi montré que, chez les femmes enceintes, le risque de contracter une nouvelle infection au VPH après la grossesse était de 131 pour 1000 personnes-années (suivi jusqu'à >6 mois post-partum). Chez les hommes, les études d'incidence du VPH au niveau génital sont plus rares (34) mais il semblerait que les incidences soient tout aussi élevées que chez les femmes (35).

2.1.3 Persistance de l'infection chez l'adulte

La persistance d'une infection VPH est un facteur essentiel au processus oncogénique (46). Les VPH oncogènes sont plus à risque de persister (27). D'autres facteurs de risque dans la persistance d'une infection VPH sont l'immunodépression, la co-infection avec d'autres ITS, la parité et le tabagisme (27).

Dans une étude longitudinale, Rodriguez et al (47) ont montré que chez les 599 femmes testées chaque 6 mois durant 30 mois, 55% des 800 infections au VPH prévalentes au recrutement étaient guéries après 6 mois de suivi, et 67% après 12 mois de suivi. Syrjänen et al (48) ont étudié l'apparition et la disparition des VPH oncogènes chez 448 femmes âgées de 15 à 60 ans. Dans les groupes d'âges 15-20 ans et 21-25 ans, les probabilités d'incidence du VPH étaient supérieures aux probabilités de guérison. Dans tous les autres groupes d'âges, l'incidence était plus faible que la guérison. L'incidence cumulée des VPH oncogènes était significativement reliée à l'âge (les plus jeunes ayant une incidence plus élevée), tandis que la guérison demeurait constante (48).

Baseman et Koutsky (49) écrivent que lors d'un suivi suite à une infection au VPH, il est difficile de savoir si les infections indétectables ont été entièrement éliminées ou s'il existe plutôt une période de latence virale pendant laquelle les niveaux de VPH sont maintenus en dessous du seuil détectable par les tests de détection disponibles. Il est aussi difficile de savoir si la détection du même génotype à plusieurs moments chez une femme est signe d'une infection persistante ou plutôt signe d'une guérison et d'une réinfection (49). Dans l'ensemble, on estime qu'entre 5% et 10% des infections au VPH persistent durant plus de 20 mois et risquent de causer des lésions précancéreuses ou des cancers (5).

2.2 Risques à la santé

2.2.1 Cancers

Le VPH cause 4,8% de tous les cancers dans le monde, soient 6,9% des cancers dans les pays en voie de développement et 2,1% des cancers dans les pays développés (5). En 2012, plus de 630 000 cancers ont été causés par une infection au VPH à l'échelle mondiale (voir tableau 2). Plusieurs cancers sont liés à une infection au VPH, notamment les cancers anogénitaux (col de l'utérus, pénis, anus, vagin, vulve) et les cancers de la tête et du cou (cavité orale, larynx, oropharynx). L'infection au VPH est maintenant reconnue comme cause nécessaire du cancer du col de l'utérus (3, 5, 50), 4e cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde (3). Selon l'Organisation mondiale de la santé, en 2018, environ 570 000 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus sont survenus et environ 311 000 femmes en sont décédées (27). Considérant que le cancer du col de l'utérus est un des cancers les plus évitables (51), sa morbidité demeure trop élevée. La prévalence d'une infection au VPH dans les cas de cancers anogénitaux (excluant le cancer du col de l'utérus) se situe entre 40% et 80%. Entre 47% et 70% dans les cas de cancers de l'oropharynx et entre 10% et 14% des cancers de la cavité orale et du larynx (5) sont aussi causés par le VPH.

Tableau 2: Nombre de cancers attribuables au VPH dans le monde, 2012

Type de cancer	Nombre approximatif de cas de cancers causés par le VPH	Proportion relative
Penis	13 000	2,0%
Vulve/Vagin	20 500	3,2%
Anus	35 000	5,5%
Tête et cou	37 200	5,9%
Col de l'utérus	530 000	83,4%
<i>Total</i>	635 700	100%

Données tirées de : de Martel et al, 2017 (51)

La proportion des cas de cancers du col associés au VPH varie dans les différentes régions du monde et est plus forte dans les pays en voie de développement. Cette différence géographique est notamment attribuable à un meilleur dépistage des cancers du col de l'utérus dans les pays

développés (5). Bien que le fardeau des cancers liés au VPH soit moins important au Québec et au Canada que dans les pays en voie de développement, on estime que le cancer du col de l'utérus représentera tout de même près de 7% de tous les cancers féminins au Canada en 2019 (52).

2.2.1.1 Génotypes associés aux cancers

Les génotypes 16 et 18 sont respectivement le premier et second génotype de VPH les plus prévalents (VPH16 : 56,6% et VPH 18 :16,0%) dans les cas de cancers du col dans le monde (53). Une étude transversale rétrospective mondiale, menée sur des données provenant de 38 pays entre 1949 et 2009, a aussi montré que 91% des cancers du col utérin seraient associés aux génotypes 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 et 58 (54).

Le génotype 16 surtout, suivi du génotype 18, sont aussi les génotypes les plus détectés dans les cancers de la tête et du cou (29, 55). Selon une méta-analyse regroupant 5046 cas de carcinomes épidermoïdes dans 60 études et 26 pays, le génotype 16 serait responsable de 86,7% des carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx, de 68,2% des cas au niveau oral et 69,2% au niveau du larynx (lorsque restreint aux cas de carcinomes épidermoïdes positifs au VPH uniquement) (55). Dans les cas de lésions pré-invasives et invasives de la vulve, c'est également le génotype 16 que l'on retrouve majoritairement, tout comme dans les cas de cancers anaux (29).

2.2.2 Lésions bénignes

Deux génotypes de VPH sont reconnus pour causer des lésions bénignes : les génotypes 6 et 11. Ces lésions bénignes sont la papillomatose de la conjonctive, les condylomes et la papillomatose respiratoire (15).

La papillomatose de la conjonctive est une expression possible d'une infection au VPH dans les yeux, essentiellement aux génotypes 6 et 11, mais d'autres génotypes de VPH oncogènes ont aussi été identifiés dans de plus rares cas (56). La papillomatose de la conjonctive est une affection bénigne qui prend la forme d'une tumeur située dans la conjonctive, la muqueuse de l'œil. Cette condition cause principalement de l'inconfort et une apparence esthétique dérangeante chez les personnes atteintes (57), et nécessite une ou plusieurs chirurgies pour retirer les masses

souvent récurrentes (58). Les risques pour ces tumeurs bénignes de se transformer en tumeurs malignes sont faibles (57). Les études sur l'association entre le VPH et la papillomatose de la conjonctive ont rapporté une infection au VPH dans 58% à 92% des cas de papillomatose de la conjonctive (58). L'auto-inoculation du VPH par le frottement des yeux et le contact avec des objets contaminés peuvent expliquer l'apparition de papillomatose de la conjonctive (57, 58). Une étude portant sur l'association entre la papillomatose de la conjonctive chez les jeunes enfants et l'infection au VPH chez les mères a montré que l'apparition des symptômes dans la conjonctive chez l'enfant pouvait résulter aussi d'une transmission verticale durant l'accouchement (59).

Les condylomes sont un autre type de lésions bénignes résultant d'une infection VPH. Il s'agit d'une manifestation clinique fréquente d'une infection au VPH (60). Tous les condylomes sont causés par le VPH, le plus souvent le VPH 6 ou 11 (2). Les condylomes, aussi appelés verrues génitales, sont des lésions visibles à l'œil pouvant se localiser autour de l'anus, dans la région périanale, sur la vulve, le vagin, le col de l'utérus, le pénis, le scrotum ou l'urètre (60). Les condylomes sont très contagieux et peuvent être récurrents. Dans une méta-analyse portant sur l'incidence des condylomes dans des populations non vaccinées (60), on note que l'incidence annuelle de nouveaux cas de condylomes variait entre 118 et 205 pour 100 000 personnes (selon sept études publiées entre 2004 et 2011). Si l'on inclue les cas récurrents, l'incidence annuelle variait entre 160 et 289 pour 100 000¹.

La papillomatose respiratoire, ou papillomatose laryngée, se caractérise par la formation de petites lésions en grappes dans la gorge, souvent au niveau des cordes vocales, de la région glottique ou sous glottique, qui peuvent proliférer et obstruer les voies respiratoires (11, 61). Dans les cas les plus agressifs, la prolifération est telle qu'elle peut bloquer complètement la respiration et entraîner la mort. La papillomatose respiratoire causée par le génotype 11 est généralement plus agressive que celle causée par le génotype 6 (6, 61). Il s'agit d'une affection qui peut être grave mais demeure rare. Le nombre de cas rapportés se situe généralement entre 1 à 4 pour 100 000 personnes (62). La papillomatose respiratoire peut être soit juvénile ou adulte, en fonction du moment du diagnostic (avant ou après l'âge de 12 ans) (62). Son incidence est bimodale (63); à la jeune enfance, où 75% des cas chez les enfants sont diagnostiqués avant l'âge de cinq ans, puis à

¹ À noter que l'étude porte sur des pays industrialisés uniquement. Les caractéristiques sociodémographiques des pays en voie de développement pourraient avoir un impact sur les données.

l'âge adulte, où l'incidence atteint un sommet entre 20 et 40 ans (62). Silverberg et al ont aussi noté une prévalence de 7 enfants pour 1000 naissances provenant de femmes ayant des verrues génitales lors de la grossesse (64). La prise en charge clinique des cas de papillomatose respiratoire est difficile considérant qu'il s'agit d'une affection souvent récurrente, nécessitant parfois de nombreuses chirurgies (11, 61). Syrjänen et Puranen (11) indiquent que les chirurgies peuvent être nécessaires aussi souvent qu'aux deux semaines et que le nombre de chirurgies nécessaires pour un seul patient varie entre 1 et 118 selon les études, avec une moyenne de 13,7. En raison de son caractère récurrent, l'évolution chez les patients doit être étroitement surveillée (61).

2.2.3 Prévention

La vaccination contre le VPH est le moyen le plus efficace de se protéger contre une infection à certains génotypes du VPH. Trois vaccins existent à ce jour et protègent au minimum contre les deux génotypes de VPH les plus carcinogènes, les génotypes 16 et 18 (27). Le vaccin CERVARIX^{MC} (GlaxoSmithKline), bivalent, protège contre les types 16 et 18 uniquement. Le vaccin quadrivalent GARDASIL[®] (Merck Canada) protège contre les génotypes 6, 11, 16 et 18. Enfin, le vaccin nonavalent GARDASIL[®] protège contre ces quatre génotypes et cinq supplémentaires, soient 31, 33, 45, 52 et 58 (65). Les trois vaccins sont approuvés au Canada et leur efficacité est maximale lorsque administrés avant l'exposition au VPH (65).

2.2.4 Traitement

Il n'existe aucun traitement qui puisse éliminer une infection au VPH. La plupart des infections seront simplement éliminées par le système immunitaire. Dans le cas où l'infection aux VPH muqueux chez la femme évolue vers des lésions pré-cancéreuses au col, on pourra retirer la lésion par différentes méthodes chirurgicales afin d'éviter que la lésion progresse vers un cancer invasif (66). Ces méthodes sont très efficaces pour traiter les lésions précancéreuses, mais elles ne permettent pas nécessairement d'éliminer l'infection persistante au VPH qui cause ces lésions (66). Des traitements sont aussi disponibles afin d'éliminer ou de réduire l'apparence des lésions bénignes résultant d'une infection au VPH, notamment les condylomes. Pour traiter les condylomes, on peut recourir à des traitements chimiques (médicaments topiques) appliqués par le

médecin ou par le patient, ou à des traitements ablatifs comme la chirurgie ou le laser (60). Les lésions dans la gorge et dans la conjonctive peuvent aussi être retirées grâce aux chirurgies (11, 58). Toutefois, la grande limite des traitements pour retirer les lésions réside dans le risque élevé de récurrence des lésions (11, 60). La vaccination contre le VPH, qui cible notamment les génotypes responsables des condylomes, demeure le meilleur moyen de prévention.

2.3 Outils de détection et génotypage du VPH

Les différents tests de détection et génotypage d'ADN du VPH se regroupent sous trois types: (1) les tests génériques, qui détectent un ensemble de génotypes à haut-risque oncogène sans les identifier individuellement; (2) les tests de génotypage, qui identifient spécifiquement plusieurs génotypes de VPH; (3) les tests de génotypage ciblés, qui combinent les deux méthodes et identifient spécifiquement un nombre restreint de génotypes (souvent les types 16 et 18), puis détectent d'autres types en bloc sans les identifier séparément (67). Parmi les différentes méthodes disponibles pour la détection d'ADN du VPH en laboratoire, les tests qui se basent sur la méthode par PCR (réaction en chaîne par polymérase, mieux connu par sous le terme anglophone *polymerase chain reaction*) sont largement utilisés (68). La sensibilité et la spécificité des tests basés sur la méthode PCR varient en fonction de plusieurs facteurs, notamment des conditions de réaction, du types d'amorces (*primers*), de l'efficacité de l'ADN amplifié utilisé, des types de VPH amplifiés, de la capacité du test à détecter plusieurs types, etc. (69). Au Québec, c'est le test de génotypage ciblé Cobas 4800® qui est utilisé en contexte clinique pour le triage des résultats de Pap test anormaux (67). Le test Linear Array®, utilisé dans l'étude HERITAGE (voir section méthodologie), est indiqué en contexte de recherche et pour la surveillance épidémiologique (70). Ce test présente l'avantage de génotyper 36 types de VPH muqueux individuellement, avec une excellente précision (70).

2.4 Transmission du VPH

2.4.1 Transmission sexuelle

La transmission sexuelle constitue la principale voie de transmission du VPH (23, 27, 69) et survient surtout lors de pénétration vaginale ou anale. La transmission peut aussi survenir par le contact génital sans pénétration et par le contact oral-génital ou digital-génital (10, 34, 69, 71). Des études de modélisation suggèrent que la transmissibilité du VPH soit nettement plus élevée que celle d'autres ITS. La transmissibilité du VPH a été estimée entre 5% et 100% par acte sexuel (médiane : 40%) (72) tandis que celle du VIH, par exemple, est d'environ 1 pour 1000 actes sexuels (73).

La transmission sexuelle a surtout été étudiée selon la concordance des infections prévalentes chez des partenaires. Des études portant sur la concordance des génotypes de VPH chez des couples ayant des relations sexuelles ont rapporté des proportions d'infections concordantes entre les partenaires variant entre 2% et 47% (74). Dans une étude réalisée en 1971, Oriel (75) a noté l'apparition de condylomes chez 60,2% des 88 participants dont le partenaire sexuel avait des condylomes. En 2010, Burchell (74) a trouvé une concordance de 41% chez des couples récemment formés. Lorsque restreint aux couples où au moins un des partenaires était positifs au VPH (n=169/263), la proportion d'infections concordantes était de 64%.

2.4.2 Transmission non-sexuelle

Bien que le VPH soit classifié comme une infection transmissible sexuellement, le contact sexuel n'est pas le seul mode de transmission. Des études ont montré des infections au VPH chez des femmes qui rapportaient n'avoir jamais eu de relations sexuelles. Dans une étude portant sur 118 femmes en Chine, neuf des 61 femmes (14.8%) ayant déclaré n'avoir jamais eu de relations sexuelles se sont révélées positives au VPH (76). Une étude par Tay et al (77) a également conclu que la transmission non-sexuelle est fréquente et suggère que la transmission sexuelle ne soit pas le seul mode de transmission du virus. Dans une méta-analyse publiée en 2017, Sabeena et al (78) ont regroupé des études (revues de la littérature, études transversales, de cohorte et cas-témoins)

portant sur les modes de transmission non-sexuels du VPH dans une population de femmes et d'enfants non sexuellement exposés. Leurs conclusions sont que les données épidémiologiques supportent l'existence de plusieurs autres modes de transmission, en particulier lors de la naissance et par contact physique étroit mais non sexuel (78).

Autrefois, l'infection au VPH chez l'enfant avait tendance à être attribuée à des abus sexuels (10, 11, 20, 23), même en l'absence d'évidences d'abus. Dans une étude de 1956 portant sur la papillomatose laryngée chez l'enfant, Hajek a été le premier à suggérer que le virus du papillome humain avait probablement été transmis de la mère à son enfant lors de la naissance (79). Sedlacek et al, en 1989, ont confirmé cette hypothèse de transmission verticale après avoir détecté de l'ADN du VPH chez des nouveau-nés dont la mère était elle aussi infectée (80).

Des études portant sur le VPH chez les nouveau-nés, étant nés d'une mère positive au VPH durant la grossesse, ont détecté des proportions d'infection variant entre 3% et 76% (12-20, 81-86). Dans une large étude transversale, Smith et al (87) ont mesuré la prévalence du VPH dans la cavité orale et l'oropharynx d'enfants et d'adolescents âgés de quatre mois à 20 ans (n=1235) en catégorisant l'âge comme suit : < 1 an (n=119), 1-4 ans (n=238), 5-11 (n=342), 12-15 (n=200), 16-20 (n=336). Seulement 1,9% des enfants et adolescents avaient une infection au VPH dans cette étude. La distribution bimodale des résultats montre toutefois une prévalence plus élevée chez les moins d'un an (2,5%) et chez les 16-20 ans (3,3%) (87), qui pourrait s'expliquer par une transmission à la naissance et une hausse de la transmission lors du début des activités sexuelles.

2.4.2.1 Transmission non-sexuelle chez l'enfant, considérations particulières : infection vs contamination chez les nouveau-nés

De nombreux chercheurs mentionnent que la détection d'ADN du VPH chez les bébés serait souvent signe de contamination plutôt que de réelle infection. Pour déterminer le statut d'infection VPH chez les nouveau-nés, les prélèvements immédiatement après la naissance pourraient être inadéquats puisque ces prélèvements seraient potentiellement contaminés par les cellules infectées de la mère. Plusieurs études (12, 13, 15, 17, 20, 83) pourraient ainsi surestimer la probabilité de transmission réelle chez les nouveau-nés alors qu'il s'agit simplement de contamination.

Medeiros et al (88) précisent que la préoccupation centrale n'est pas de savoir combien de nouveau-nés sont contaminés par le VPH, mais bien combien de bébés sont réellement infectés. Toutefois, LaCour et Trimble (10) soulignent que les études qui permettent un suivi durant l'enfance des nouveau-nés infectés au VPH sont trop peu nombreuses et que ces études sont d'autant plus limitées par leur petite taille d'échantillon. Évaluer la persistance d'une infection au VPH de la petite enfance à l'enfance est donc difficile. Certaines études se sont penchées sur la persistance des infections au VPH acquises à la naissance, or les différentes méthodologies, les durées de suivi variables et les nombreuses pertes au suivi rendent les résultats difficilement comparables.

Dans une étude de cohorte prospective finlandaise (89), la prévalence du VPH dans les muqueuses orales et génitales d'enfants (n=324) a été mesurée à la naissance, à 3 jours, puis à 1, 2, 6, 12, 24 et 36 mois (suivi médian : 26,2 mois). Une persistance du VPH a été notée dans 10% des muqueuses buccales et 1,5% des muqueuses génitales. Une étude par Cason et al (90) a suivi une cohorte de 62 enfants jusqu'à six mois post-partum dans le but d'évaluer la persistance de l'infection aux génotypes 16 et 18. Seulement 17 des 62 enfants de la cohorte initiale ont effectué la visite à 6 mois. Parmi les 37 enfants positifs à la naissance, 9 (24,3%) étaient toujours positifs à 6 semaines et à 6 mois. Castellsagué et al (82) ont suivi des enfants jusqu'à 24 mois, avec des visites à la naissance (0-6 jours), puis à environ 6 semaines et 3, 6, 12 et 24 mois. Parmi les 26 enfants qui ont testé positif au VPH à quelconque visite du suivi, 18 (69,2%) ont eu des prélèvements à au moins deux visites consécutives, permettant d'évaluer la persistance de leur infection VPH. Trois d'entre eux (3/18, 16,7%) ont eu deux résultats positifs consécutifs, dont deux (2/18 (11,1%)) ont testé positifs pour des génotypes concordants aux deux visites. Pakarian et al (84) ont suivi une cohorte de 31 femmes enceintes jusqu'à 6 semaines post-partum. Chez les bébés, des prélèvements ont été faits au niveau de la bouche et des parties génitales à 24 heures après la naissance et à 6 semaines. Douze résultats positifs au VPH ont été obtenus à la naissance et parmi ceux-ci, six (50%) étaient toujours positifs lors du suivi.

Park et al (13) ont trouvé que chez les nouveau-nés, aucune des 10 infections détectées à la naissance n'avait persisté jusqu'à la visite à 6 mois. Leurs résultats suggèrent que l'infection détectée à la naissance soit plutôt une simple déposition du virus (13). Les données sont similaires

dans l'étude de Hanh et al (12), où tous les nouveau-nés chez qui de l'ADN du VPH avait été détecté à la naissance (n=15) ont obtenu un résultat négatif lors du suivi à 2 mois.

Koskimaa et al (26) ont approfondi la question de la concordance entre les génotypes de VPH identifiés chez la mère et chez son enfant pour évaluer la persistance chez les bébés. Ils ont suivi 327 paires et 2 trios (grossesses gémellaires) mère-enfant(s) et ont détecté des proportions d'infection au VPH chez les bébés de 22,5% à la naissance, puis de 13%, 18,7% et 16,9% pour les visites à 3 jours, 1 mois et 2 mois, respectivement (les résultats n'indiquent pas la proportion d'infection persistances par rapport aux nouvelles infections). À la naissance, la concordance entre le génotype de VPH détecté chez l'enfant et celui détecté chez la mère était presque parfaite. Ces résultats suggèrent que l'infection au VPH détectée chez le nouveau-né provient effectivement de la mère. Or, une différence significative a été notée dans les paires à 3 jours, 1 mois et 2 mois. Ces résultats pourraient expliquer dans certains cas une transmission horizontale ou une contamination au VPH plutôt qu'une réelle infection à la naissance.

2.4.2.2 Transmission horizontale par le lait maternel, par auto-inoculation, hétéro-inoculation et par fomites

La transmission par le lait maternel est qualifiée d'improbable considérant que le VPH n'a pas de virémie et n'est pas associée aux lésions au niveau du sein (91). Des auteurs ont toutefois détecté de l'ADN du VPH dans environ 4% des échantillons de lait maternel chez des femmes testées à trois jours post-partum (26, 92). Mammas et al (93) n'ont quant à eux trouvé aucune trace d'ADN du VPH dans les 32 échantillons de lait maternel dans leur étude (testés pour 12 génotypes oncogènes).

L'auto-inoculation, l'hétéro-inoculation et la transmission via fomites sont souvent évoquées afin d'expliquer la présence d'ADN du VPH lorsque les hypothèses de transmission sexuelle ou transmission verticale sont écartées. Les contacts physiques quotidiens entre les enfants et les parents pourraient expliquer une transmission. La transmission par objets contaminés pourrait survenir par exemple à l'hôpital lors de l'accouchement, ou par le partage d'objets personnels comme des serviettes de douche. Une étude par Puranen et al (94) a toutefois montré que la transmission du VPH par des surfaces comme le plancher et les sièges est très peu probable, après

avoir échantillonné des surfaces de piscines publiques, d'écoles et de maisons privées pour détection d'ADN du VPH. La transmission par les doigts après avoir gratté une zone infectée est aussi possible (11). Le VPH serait résistant à plusieurs désinfectants utilisés dans la protection contre les microbes (le désinfectant pour les mains par exemple) (95, 96), ce qui permettrait au virus de survivre sur des objets et sur les mains même après désinfection. Toutefois, la transmission du VPH aux organes génitaux externes par fomites est dite rare (78).

2.4.2.3 Transmission verticale à la fécondation

Une autre hypothèse est que le VPH pourrait se trouver dans les ovocytes ou dans le sperme au moment de la fécondation (97). La présence d'ADN du VPH dans le sperme a été montrée; une méta-analyse (98) regroupant 27 études a calculé une prévalence globale du VPH dans le sperme de 16% chez les hommes en clinique de fertilité et de 10% chez les autres populations.

Aucune étude n'a été trouvée sur la détection d'ADN du VPH directement dans les ovocytes. L'étude récente de Jaworek et al (99) s'est penchée sur la détection du VPH au niveau du col chez les donneuses d'ovocytes en clinique de fertilité et chez les receveuses d'ovocytes. Les résultats montrent une prévalence élevée du VPH dans les deux groupes, mais n'indiquent pas si la présence de VPH chez les receveuses pouvait être issue d'un ovocyte contaminé. La transmission par le sperme et les ovocytes demeure théorique et la réelle association est toujours inconnue (100).

2.4.2.4 Transmission verticale durant la grossesse

La transmission durant la grossesse est plausible, considérant que de l'ADN du VPH a été détecté dans le liquide amniotique, le placenta et le sang de cordon ombilical (15, 97, 101). Le fœtus pourrait aussi être infecté par infection ascendante, puisque les modifications physiologiques du canal cervical durant la grossesse pourraient permettre au virus d'accéder au placenta (101). On suggère que le mécanisme de transmission par infection ascendante soit plus probable que par la transmission transplacentaire, considérant que le VPH ne provoque pas de virémie (10). La transmission prénatale est d'ailleurs supportée par de rares preuves de condylomes chez des bébés naissants (102-104).

Une étude par Lee et al (83) a montré que des enfants nés de femmes positives au premier ou deuxième trimestre, mais négative au troisième trimestre, ont testé positifs à la naissance pour le même génotype détecté chez leur mère. Il est possible que le résultat au 3^e trimestre soit un faux négatif, tout comme il est possible que la transmission puisse survenir tôt dans la grossesse.

2.4.2.5 Transmission verticale à l'accouchement et impact du mode d'accouchement

Chatzistamatiou et al (105) ont réalisé une méta-analyse afin d'évaluer l'impact du mode d'accouchement sur la transmission verticale du VPH. Cette revue a inclus 8 études publiées entre 1997 et 2013 et a limité l'analyse aux paires mère-enfant au génotype concordant, pour un total de 446 paires mère-enfant (141 accouchements par césarienne et 305 accouchements vaginaux). La synthèse de ces études a montré que l'accouchement par césarienne réduit de façon significative le risque de transmission verticale du VPH, en comparaison avec l'accouchement vaginal (14,9% contre 28,2%, OR : 0,515, IC 95% : 0,34-0,78). Or, la probabilité de transmission s'élève tout de même à 15% chez les bébés nés par césarienne. Cela laisse croire que la transmission peut aussi survenir avant l'accouchement. Chatzistamatiou et al (105) recommandent donc de ne pas avoir recours à la césarienne en tant que moyen de prévention de la transmission verticale du VPH, compte tenu qu'environ un enfant sur six né par césarienne d'une mère infectée au VPH sera lui aussi infecté. À notre connaissance, la revue de Chatzistamatiou (2016) est la plus récente publication portant sur la transmission verticale du VPH et l'impact du mode d'accouchement (lorsque limité aux publications en anglais ou français). Nous n'avons identifié aucune étude supplémentaire publiée après la revue de Chatzistamatiou (2016).

Une revue systématique par Medeiros et al. (88) a également montré que le risque de transmission est plus élevé lors d'un accouchement vaginal en comparaison avec la césarienne, soient des risques de transmission respectifs de 18,0% et 8,0% et un OR de 1,8. (IC 95% : 1,3-2,4). Ce odd ratio a été calculé en fonction des résultats de sept études portant sur le risque de transmission verticale selon le mode d'accouchement, publiées entre 1995 et 2004. Quatre d'entre elles se retrouvent également dans la méta-analyse de Chatzistamatiou (16-18, 20). Les résultats des deux méta-analyses sont présentés aux figures 1 et 2 qui suivent.

Figure 1: Graphique en forêt des études sur la transmission verticale du VPH selon le mode d'accouchement chez les paires mère-enfant concordantes incluses dans l'étude de Chatzistamatiou et al (2016)

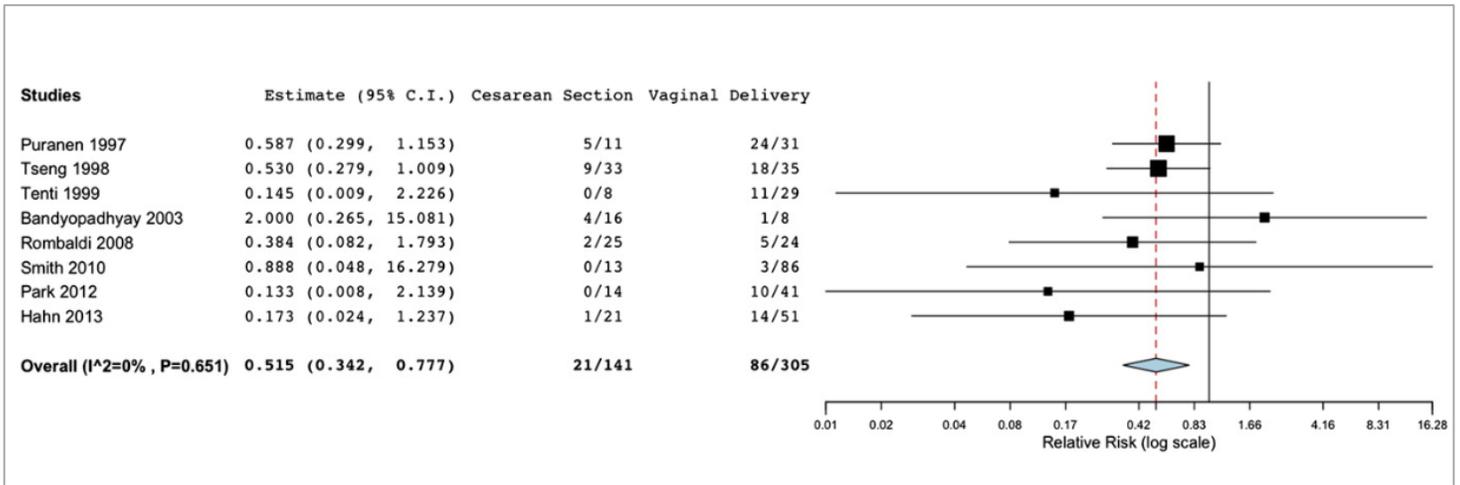


Figure tirée de Chatzistamatiou et al, 2016 (105), et reproduite avec la permission de l'éditeur Taylor & Francis

Figure 2: Graphique en forêt des études sur la transmission verticale du VPH selon le mode d'accouchement incluses dans l'étude de Medeiros et al (2005)*

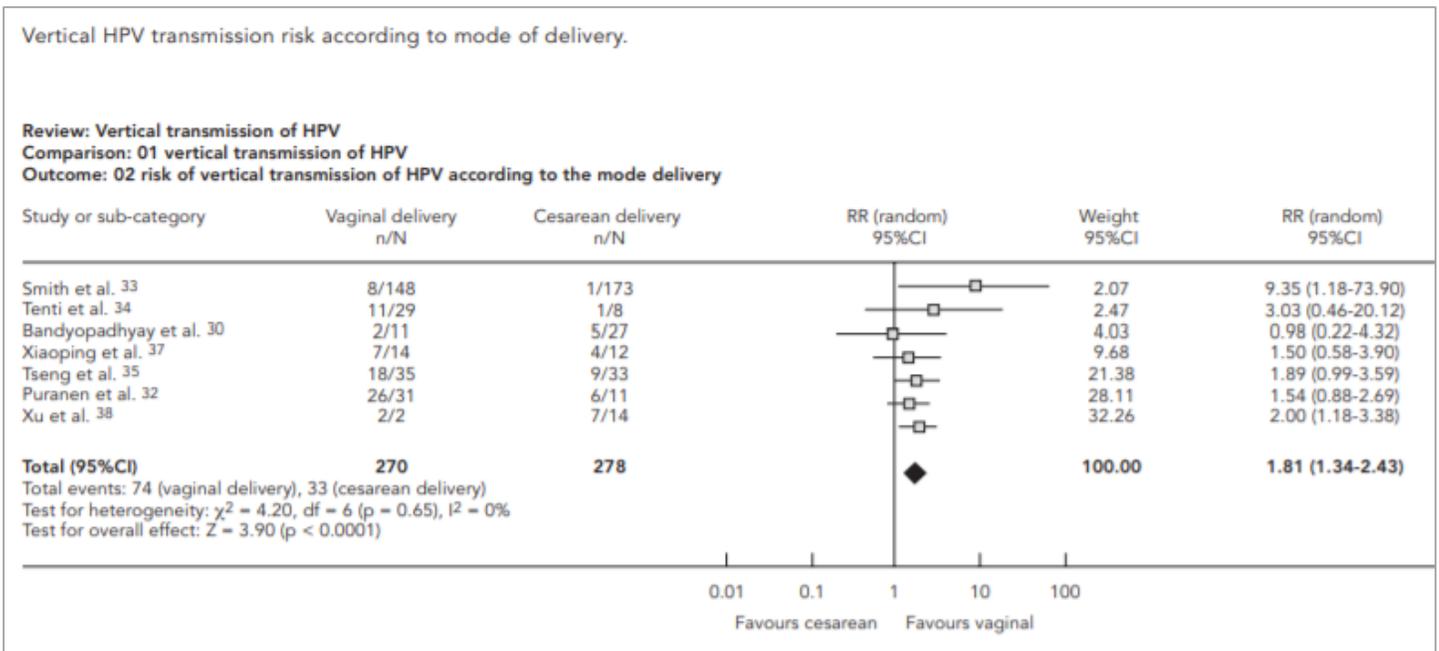


Figure tirée de Medeiros et al, 2005 (88); reproduction permise en accès ouvert (Open Access)

* À noter que la revue de Medeiros et al n'a pas limité l'analyse aux paires concordantes et que pour les mêmes études incluses dans les deux méta-analyses, des données différentes ont pu être utilisées.

Ces deux méta-analyses (88, 105) ont des critères d'inclusion et d'exclusion d'études qui ne correspondent pas en tous points à notre présent sujet de recherche; il n'était donc pas possible de comparer toutes les études revues avec la nôtre. Nous avons donc procédé à une revue supplémentaire afin d'identifier les études selon nos propres critères d'inclusion. Les études présentées ont été identifiées selon une recherche par mots-clés dans PubMed et Google Scholar. Un tableau sommaire des études portant sur le risque de transmission verticale du VPH en fonction du mode d'accouchement se trouve en annexe 1. Les études présélectionnées ont été incluses dans le tableau si elles respectaient les quatre critères suivants : (1) les femmes ont été testées pour le VPH durant la grossesse, (2) les bébés ont été testés pour le VPH à la naissance ou quelques jours après, (3) le statut VPH des mères et des enfants a été déterminé par des tests de détection d'ADN du VPH, (4) les données sur la proportion de transmission en fonction du mode d'accouchement chez des femmes positives au VPH en grossesse sont disponibles. Neuf études publiées entre 1997 et 2013 ont rempli ces critères et sont présentées dans le tableau en annexe 1.

Trois études (81-83) ont traité de la transmission du VPH en fonction du mode d'accouchement mais n'ont pas rempli le quatrième critère énoncé pour le tableau sommaire, et n'ont donc pas été incluses. Castellsagué et al (82) n'ont trouvé aucune association significative entre le mode d'accouchement et le risque de transmission dans leur cohorte de 143 femmes enceintes. Les auteurs qualifient le risque de transmission verticale du virus de relativement faible (9,4%) car en regardant uniquement les paires concordantes, la probabilité de transmission chutait à 2% (82). Lee et al (83) ont conclu que la césarienne n'est pas un élément protecteur de la transmission verticale du VPH et que d'autres routes de transmission sont à considérer. Dans cette étude, une plus grande proportion de bébés positifs au VPH (n=8) est née par césarienne. En comparant la proportion de césariennes chez les bébés VPH+ (5/8, 62,5%) et la proportion de césarienne chez les bébés VPH- (40/145, 27,6%), les résultats montrent que la césarienne est associée au risque de transmission ($p < 0,05$ (test exact de Fisher)). Smith et al (2004) (81) ont conclu que la transmission verticale est un événement rare dans leur cohorte de 574 femmes enceintes. Un total de quatre prélèvements génitaux (4/403, 1,0%) et 5 prélèvements buccaux (5/571, 0,9%) étaient positifs au VPH chez les nouveau-nés dans leur étude. Parmi les 172 femmes positives au VPH au troisième trimestre et/ou immédiatement avant l'accouchement, seulement une paire mère-enfant avait une infection concordante (0,6%).

Selon les études incluses au tableau à l'annexe 1, on conclue que dans l'ensemble, plusieurs ont trouvé une association statistiquement significative entre l'accouchement vaginal et le risque de transmission verticale du VPH (12, 13, 17, 18). Certains n'ont pas établi d'association ou ont obtenu une association non statistiquement significative entre le mode d'accouchement et le risque de transmission verticale (14, 20). Trois études n'ont pas présenté de mesure d'association spécifique au risque de détection de VPH chez les bébés en fonction du mode d'accouchement (15, 16, 19) mais ont mentionné que la césarienne ne protège pas contre la transmission verticale du VPH et que la transmission verticale pourrait survenir autrement, notamment par la rupture prématurée des membranes ou par infection ascendante (15).

Des problèmes méthodologiques ressortent de ces études. Dans l'étude de Tseng et al (18), la détection d'ADN du VPH par réaction de polymérase en chaîne (PCR) a permis la détection de deux génotypes uniquement, les 16 et 18, pouvant entraîner une sous-estimation de la transmission lorsque comparée aux études avec détection de 36 génotypes par le Linear Array^{MC}, par exemple. Puranen et al (20) ont utilisé une méthode de détection d'ADN du VPH en trois étapes et ont trouvé une proportion de transmission très élevée (76%), ce qui suggère une possible contamination des échantillons entre les étapes, surestimant la transmission. Dans l'étude de Xu et al (19), on retrouve une proportion anormalement élevée de césariennes (25/30 dans l'étude, et 14/16 chez les femmes positives au VPH), rendant les résultats difficilement comparables. De plus, les tailles d'échantillons étaient limitées, soit inférieur à 40 femmes positives au VPH en grossesse dans les études de Tenti et al (17) et Bandyopadhyay et al (16), et inférieur à 20 dans l'étude de Xu et al (19).

En plus de s'intéresser à l'impact du mode d'accouchement sur le risque de détecter de l'ADN de VPH chez l'enfant, certains chercheurs se sont intéressés à l'impact du mode d'accouchement sur le risque d'un diagnostic de maladie reliée au VPH chez l'enfant (21, 64, 106). À ce jour, la seule complication connue chez l'enfant d'une infection au VPH acquise durant la période périnatale est la papillomatose laryngée. Cette complication est rare mais sa morbidité peut être importante (21). Selon les chercheurs, la présence de condylomes chez la femme enceinte serait le facteur de risque le plus important associé à la papillomatose respiratoire chez l'enfant (21, 50, 64). La papillomatose respiratoire juvénile est ainsi principalement causée par un VPH 6 ou 11 présents durant la grossesse ou l'accouchement (21). D'ailleurs, il semblerait que l'accouchement

vaginal puisse jouer un rôle dans le risque de développer une papillomatose respiratoire récurrente, puisque tous les cas de papillomatose respiratoire étudiés par Rodier et al sont issus d'un accouchement vaginal (21) et seulement 1 cas sur 109 étudiés par Shah et al résultait d'une césarienne (106). Toutefois, Silverberg et al (64) ont rapporté des cas de papillomatose respiratoire suivant un accouchement par césarienne et mentionnent que la césarienne ne prévient pas complètement le risque de papillomatose respiratoire chez l'enfant. Winer et Koutsky (107) soutiennent que l'accouchement vaginal et la durée prolongée de l'accouchement ont été liés au développement de la papillomatose laryngée chez les bébés et posent l'hypothèse que la transmission se ferait lors du passage dans le canal vaginal. Cependant, compte tenu des cas possibles de papillomatose chez les enfants nés par césarienne, il n'y a pas de consensus pour une indication de césarienne en cas de présence de condylomes chez les femmes durant la grossesse.

Bien que les complications d'une infection périnatale au VPH soient rares, Mant et al (108) suggèrent que l'exposition au VPH à la naissance pourrait influencer la réponse immunitaire plus tard dans la vie au moment de l'exposition sexuelle. Suivant l'exposition du système immunitaire non-mature d'un nouveau-né au virus, une tolérance immunitaire au VPH pourrait se développer (91). Cette hypothèse n'a toutefois pas été confirmée en raison de sa complexité.

2.4.3 Transmission verticale à l'accouchement, impact de facteurs autres que le mode d'accouchement

Certaines variables sociodémographiques et obstétriques pourraient avoir un impact sur le risque de transmission verticale du VPH chez les femmes positives au VPH durant la grossesse.

Des chercheurs ont établi qu'une infection multiple chez la mère (plusieurs génotypes de VPH au même moment) était associée à une probabilité de transmission verticale plus élevée. Dans l'étude de Hahn et al (12) portant sur 72 femmes positives au VPH en grossesse, la proportion de transmission était significativement plus élevée chez les femmes avec infection multiple (7/10, 70%) en comparaison avec les femmes avec une infection simple (8/62, 12,9%) ($p=0,001$). Park et al (13) ont également trouvé que l'infection multiple chez la mère était associée au risque de transmission verticale du VPH ($p=0,003$), en comparant la proportion de transmission chez les

femmes avec infection multiple (62,5%) avec la proportion de transmission chez les femmes ayant une infection simple (10,6%)

D'autres ont trouvé une association significative entre l'âge de la mère à l'accouchement et le risque de transmission, les femmes plus âgées étant moins à risque de transmettre le VPH. Koskimaa et al (26) ont noté, dans leur échantillon de 329 femmes enceintes positives au VPH, que chez les femmes plus âgées (plus de 30 ans), la proportion de guérison du VPH dépassait l'incidence. Cela expliquerait le risque de transmission verticale plus faible chez les mères plus âgées (26, 48). La proportion de transmission par groupe d'âge était significativement supérieure chez les 20-34 ans (proportion de transmission : 34,3%) en comparaison avec les femmes plus jeunes ou plus âgées ($p=0,49$ (la catégorisation des groupes d'âges n'est pas spécifiée)). Dans cette étude, l'historique de condylomes ($p=0,21$) était aussi associé à la détection du VPH chez les bébés.

Malgré leur petit échantillon (15 femmes positives au VPH et 8 cas de transmission), Kaye et al (109) ont trouvé qu'une plus grande charge virale chez une femme positive au VPH en grossesse augmentait le risque de transmission verticale du VPH ($p<0,05$).

Tenti et al (17) ont également trouvé une association statistiquement significative entre la durée écoulée entre la rupture des membranes et la naissance et la transmission verticale et ont conclu que la durée de rupture des membranes serait un facteur important pour prédire le risque de transmission verticale. La variable a été traitée en catégories (deux catégories, ≤ 2 heures ($n=11$) ou > 2 heures ($n=26$), $p=0,009$ (test exact de Fisher)) et tous les cas de transmission ($n=11/37$) étaient issus d'une durée de rupture des membranes supérieures à 2 heures. À l'inverse, Hahn et al (12) n'ont pas trouvé d'association significative entre la durée du travail ($p=0,999$) ou la rupture prématurée des membranes ($p=0,436$) et le risque de transmission.

2.5 Retour sur la littérature

Le VPH est une infection très commune mais ses modes de transmission ne sont pas bien caractérisés. Les conclusions quant à l'association entre le mode d'accouchement et le risque de transmission verticale du VPH sont inconsistantes. Plusieurs hypothèses ont été soulevées afin d'expliquer la grande variabilité dans les résultats d'études sur la transmission verticale du VPH. Syrjänen et Puranen (11) notent cinq causes potentielles: (1) les échantillons trop petits, (2) les types de collecte d'échantillons qui diffèrent, (3) les durées de suivis variables auprès des enfants, (4) les méthodes hétérogènes utilisées pour détecter le VPH (certaines plus sensibles que d'autres), et (5) les erreurs humaines menant à de mauvaises collectes d'échantillon ou à la contamination d'échantillons en laboratoires.

Dans l'ensemble, certains aspects de l'épidémiologie du VPH sont toujours mal compris, notamment sa transmission verticale. L'association entre le mode d'accouchement et le risque de transmission verticale du VPH est une question qui demande à être approfondie avec une large étude de cohorte prospective avec une méthodologie rigoureuse.

Chapitre 3 : Méthodologie

3.1 Objectifs

L'objectif primaire de cette étude est de mesurer l'association entre le mode d'accouchement (vaginal ou césarienne) et la détection d'ADN du VPH chez les bébés. Les objectifs secondaires sont de mesurer l'association entre (1) la rupture des membranes et la détection d'ADN du VPH chez les bébés, et (2) la durée écoulée entre la rupture des membranes et la naissance et la détection d'ADN du VPH chez les bébés.

3.2 Questions de recherche

Cette étude s'articule autour de deux principales questions de recherche : (1) Quelle est la probabilité de transmission verticale du VPH au sein d'une cohorte de femmes enceintes positives au VPH durant la grossesse ? (2) Quel est l'effet potentiel du mode d'accouchement sur le risque de transmission verticale du VPH ?

3.3 Hypothèses

Objectif primaire : l'accouchement vaginal est associé à une augmentation du risque de détection d'ADN du VPH chez les bébés.

Objectifs secondaires : la rupture des membranes est associée à une augmentation du risque de détection d'ADN du VPH chez les bébés, et la durée écoulée entre la rupture des membranes et la naissance est positivement corrélée avec le risque de détection d'ADN du VPH chez les bébés.

3.4 Devis et description de la cohorte HERITAGE

Le présent projet est réalisé au sein de l'étude HERITAGE (*Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: A prospective cohort study*). Il s'agit d'une étude de cohorte prospective, financée par les Instituts de recherche en santé du Canada. HERITAGE vise à mieux mesurer la probabilité de transmission périnatale du virus du papillome humain, les déterminants de la persistance du virus chez l'enfant et l'impact de l'infection au VPH de la mère sur les issues de grossesse (110). Plus spécifiquement, HERITAGE se divise en cinq objectifs: 1) Estimer la probabilité de transmission périnatale des VPH génitaux de type muqueux, 2) Identifier les facteurs de risque associés à une transmission périnatale du VPH, 3) Estimer le risque de persistance du VPH dans les muqueuses chez l'enfant (conjonctive, gorge, bouche, région génitale) et explorer les facteurs de risque associés à la persistance, 4) Décrire et corrélérer la présence d'anticorps contre le VPH chez les mères et leurs enfants, 5) Déterminer la prévalence du VPH en grossesse et dans le placenta ainsi que ses impacts sur les issues de grossesse (110).

Le recrutement de 1052 femmes enceintes s'est déroulé entre 2010 et 2016, et la dernière visite de suivi a été complétée en 2019. Le design de l'étude a été publié en 2016 (110). Brièvement, ces femmes enceintes ont été recrutées à Montréal au sein de trois centres hospitaliers universitaires : le Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), le Centre hospitalier de St. Mary, et le Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine, ainsi que dans les cliniques affiliées à ces hôpitaux. Le recrutement s'est déroulé en deux phases. La phase pilote (novembre 2010-juin 2012) a permis de recruter 167 femmes. Cette phase pilote a été conçue comme une étude ancillaire au sein de l'étude de cohorte 3D (Découvrir, Développer, Devenir) menée par le Réseau intégré de recherche en périnatalité du Québec et de l'est de l'Ontario. La seconde phase (février 2015-octobre 2016) a permis le recrutement de 885 femmes supplémentaires.

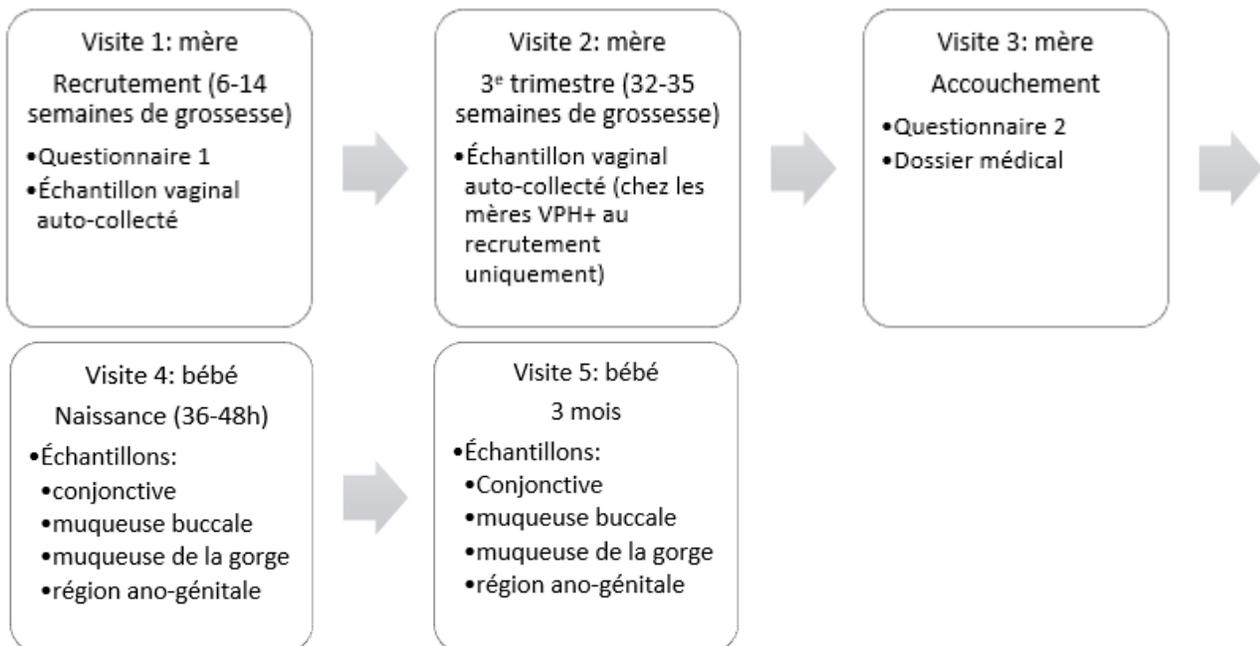
La proportion de femmes approchées qui ont accepté de participer à l'étude HERITAGE était de 80,7% (1052 participantes sur 1303 femmes approchées). Afin d'être incluses dans la cohorte, les femmes devaient 1) être âgées de 18 ans ou plus (limité à 18-30 ans pour la première phase), 2) avoir un âge gestationnel entre 6 et 14 semaines au recrutement (limité à 8-14 semaines pour la première phase), et 3) planifier donner naissance dans un des centres hospitaliers

participants à l'étude. Pour les deux phases, les critères d'exclusion étaient 1) l'impossibilité de donner un consentement libre et éclairé, 2) la séropositivité au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et 3) l'impossibilité de communiquer en français ou en anglais.

3.5 Collecte des données

Les participantes de la cohorte HERITAGE ont été recrutées entre 6 et 14 semaines de grossesse et suivies jusqu'à l'accouchement. Les bébés des femmes positives au VPH durant la grossesse ont été suivis jusqu'à 24 mois (jusqu'à l'âge de 5 ans pour la phase pilote). Le calendrier de collecte de données de la cohorte HERITAGE se trouve en annexe III. Dans la présente étude, nous avons utilisé les données de questionnaires, dossiers médicaux et prélèvements VPH du recrutement jusqu'à trois mois post-partum. Le calendrier de collecte des données utilisées dans ce mémoire est présenté à la figure 3.

Figure 3: Calendrier de collecte des données



3.5.1 Questionnaires

Au recrutement, les participantes ont complété un questionnaire pour obtenir les informations suivantes : âge, scolarité, revenu familial annuel, ethnicité, statut matrimonial, parité, vaccination contre le VPH, âge aux premières relations sexuelles, nombre de partenaires sexuels dans la dernière année, consommation d'alcool et de drogue, tabagisme.

Un questionnaire a aussi été complété à l'accouchement (troisième visite) pour collecter l'information en cours de grossesse incluant : les changements médicaux depuis le recrutement (vaccination contre le VPH, test Pap anormal, colposcopie, apparition de condylomes), l'activité sexuelle (nombre de partenaires sexuels, fréquence des rapports sexuels), ainsi que la consommation d'alcool, de drogue et de tabac durant la grossesse. Les questionnaires au recrutement et à l'accouchement se trouvent en annexes 3 et 4.

3.5.2 Revue des dossiers médicaux

Les données sur l'accouchement, telles que l'heure de rupture des membranes, l'heure de la naissance et le mode d'accouchement, proviennent des dossiers médicaux des participantes. Ces données ont été collectées après l'accouchement par le personnel de recherche sur des formulaires de collection de données. Ce formulaire se trouve en annexe 5.

3.5.3 Prélèvements chez les femmes enceintes

Des auto-prélèvements vaginaux collectés au recrutement ont servi à déterminer le statut d'infection VPH chez les femmes enceintes. Pour toutes les femmes dont l'échantillon était positif au VPH au recrutement, un second échantillon vaginal auto-prélevé a été collecté lors du troisième trimestre de grossesse. Ces échantillons ont été collectés par écouvillon sec Dacron (Copan Italia S.p.A). Les femmes ont reçu l'instruction d'insérer doucement le coton-tige à l'intérieur du vagin, au moins 2,5 pouces dans le canal vaginal, puis d'effectuer au moins trois rotations. Les écouvillons ont été individuellement rincés dans 1,5 millilitre de PreservCyt (Cytoc Corporation, Boxborough, MA) dans un flacon en plastique. L'ADN a été purifié suivant la procédure *Master pure* puis conservé à -70° en attente des tests.

3.5.4 Prélèvements chez les bébés

Chez les bébés, des prélèvements ont eu lieu 36 à 48 heures après la naissance. Les prélèvements n'ont pas été faits immédiatement après la naissance afin d'éviter la contamination par les cellules de la mère. D'autres prélèvements ont été faits à l'âge de trois mois. Les échantillons ont été prélevés par écouvillon sec Dacron sur 1) la région anale, la vulve ou le prépuce et le scrotum, 2) la muqueuse orale, 3) la muqueuse de la gorge, et par écouvillon doux (FLOQSwabs™, Copan Flock Technologies) sur 4) les conjonctives. Pour les conjonctives, un prélèvement pour chaque œil a été fait et les deux prélèvements ont été stockés dans le même tube. Tous les écouvillons ont été rincés et conservés tel que décrit pour les écouvillons vaginaux.

3.5.5 Détection et génotypage des VPH

Trente-six génotypes muqueux de VPH sont détectés et génotypés dans l'étude HERITAGE, soient les génotypes: 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 34 (anciennement 64), 35, 39, 40, 42, 44 (anciennement 55), 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84 et 89.

La détection d'ADN du VPH et le génotypage des échantillons prélevés chez les mères et les bébés ont été effectués avec le test de génotypage Linear Array^{MC} (Roche Molecular Systems) au laboratoire du Dr François Coutlée. Le test Linear Array^{MC}, basé sur la méthode PCR, est utilisé au Québec en contexte de recherche et pour la surveillance épidémiologique (70). Ce test présente l'avantage de génotyper un grand nombre de VPH de type muqueux, en comparaison avec d'autres tests.

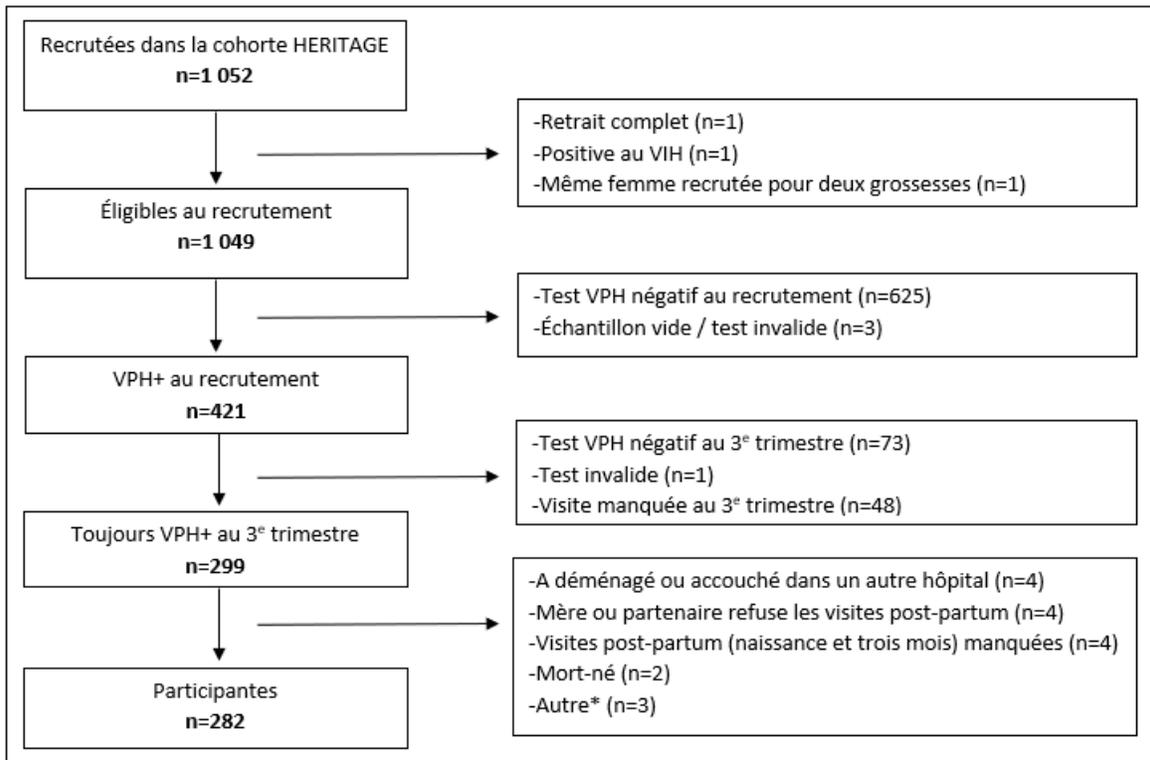
Afin de détecter la présence d'inhibiteurs et d'assurer l'intégrité de l'ADN, l'ADN β -globine a été co-amplifié. Les échantillons négatifs au VPH et négatifs à la β -globine ont été considérés invalides. Des échantillons négatifs, des positifs faibles et des positifs forts ont été utilisés comme contrôles lors de chaque procédé d'amplification. De nombreuses mesures ont été prises afin d'éviter la contamination. Les génotypes de VPH présents dans l'échantillon sont identifiés par leur réaction à une sonde spécifique pour chaque génotype fixé sur une bandelette. Toutefois, pour le génotype 52, la sonde réagit également aux génotypes 33, 35 et 58. Un test supplémentaire PCR en temps réel spécifique a donc été effectué pour les échantillons réactifs à la

sonde afin de confirmer la présence du VPH 52 (111). Chaque bandelette a été lue visuellement à l'aide du gabarit Linear Array^{MC}.

3.6 Description de l'échantillon pour la présente étude

Pour cette étude, notre échantillon se compose de 282 femmes, soient les femmes 1) positives au VPH au recrutement, 2) encore positives au VPH au troisième trimestre de grossesse, 3) qui ont accouché d'un enfant vivant et dont les données d'accouchement sont disponibles, et 4) dont la visite à la naissance et/ou à 3 mois a été réalisée. La figure 4 décrit le processus d'inclusion des femmes retenues dans l'analyse.

Figure 4: Processus d'inclusion des femmes éligibles dans l'analyse



VPH : virus du papillome humain, VIH : virus de l'immunodéficience humaine

* Arrêt de grossesse (n=1), bébé nécessite un suivi (n=1), trop de stress pour le bébé (n=1)

Des 1052 femmes formant l'échantillon initial ont été exclues les 625 femmes pour lesquelles l'échantillon au premier trimestre était négatif au VPH, ainsi que les 3 femmes ayant un test invalide. Nous avons également exclu une femme positive au VIH et une femme qui a demandé un retrait complet de l'étude. Pour une participante recrutée deux fois pour des grossesses différentes, seulement les données pour la première grossesse ont été retenues. À la seconde visite, lors du troisième trimestre de grossesse, 299 femmes étaient toujours éligibles. Parmi celles-ci, 282 ont complété la troisième visite (accouchement) et au moins une des deux visites post-partum, et ont formé l'échantillon final.

3.7 Analyses statistiques

Les statistiques descriptives de la cohorte sont présentées sous forme de moyennes, médianes, écart-types, étendues, quartiles et pourcentages. L'association entre le mode d'accouchement et la transmission périnatale a été analysée par régressions logistiques.

Pour répondre à l'objectif primaire, on considère comme exposition le mode d'accouchement en tant que variable catégorielle à deux catégories : l'accouchement vaginal et la césarienne. Pour répondre au premier objectif secondaire, une exposition à trois catégories a été utilisée, soit l'accouchement vaginal (avec rupture des membranes nécessaire), la césarienne suivant une rupture des membranes, et la césarienne élective (avec membranes intactes). Pour l'analyse du deuxième objectif secondaire, on considère comme exposition la durée écoulée entre la rupture des membranes et la naissance (variable continue, en heures). Cette dernière variable regroupe les 240 femmes qui ont rompu leurs membranes avant l'accouchement. L'analyse a aussi été faite en catégorisant la variable de durée de rupture, et des analyses de sensibilité ont été réalisées afin de voir l'impact de différentes catégorisations de la variable.

Pour toutes les analyses, l'issue d'intérêt était la détection d'ADN du VPH à au moins un site chez les bébés (région anogénitale, conjonctive, bouche, gorge) à la naissance ou à trois mois. Nous avons considéré la détection d'ADN du VPH à trois mois comme une transmission périnatale puisqu'il est possible que nous n'ayons simplement pas détecté l'infection à la naissance. Cette variable est binaire (oui/non). Les termes « transmission verticale » et « transmission périnatale »

seront utilisés pour décrire l'issue. Bien qu'il ne soit pas impossible que la détection d'ADN VPH chez le bébé soit le résultat d'une transmission autre (par exemple, transmission horizontale par les soignants à l'hôpital), la transmission chez les bébés surviendrait principalement de façon verticale (10, 97). Il est donc raisonnable d'assumer qu'une détection d'ADN VPH chez un bébé dans notre étude soit le résultat d'une transmission verticale.

Dans cette étude, nous avons considéré comme VPH oncogènes les génotypes 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73 et 82. Les génotypes 6, 11, 26, 34, 40, 42, 44, 53, 54, 61, 62, 67, 69, 70, 71, 72, 81, 83, 84 et 89, ont été considérés à bas risque oncogène (9, 112).

Les odd ratios (OR) bruts et les intervalles de confiance (IC) à 95% ont été ajustés pour tenir compte de biais de confusion avec la méthode du changement de l'estimé avec un seuil à 3% (113). Brièvement, nous avons inclus une par une chaque variable potentiellement confondante dans le modèle de régression univariée. Chaque variable a été testée de façon indépendante dans le modèle de base, et toutes les variables qui ont changé le OR brut individuellement par plus ou moins 3% ont été incluses dans le modèle de régression logistique final. Les variables potentiellement confondantes ont été identifiées à partir de la revue la littérature précédemment décrite. La liste de ces variables potentiellement confondantes est la suivante : Âge de la mère, ethnie, statut relationnel, éducation, revenu annuel du ménage, statut de fumeuse, parité, nouveau partenaire sexuel au cours de la dernière année, âge gestationnel à l'accouchement, mode d'accouchement². Toutes les analyses statistiques ont été faites avec le logiciel StataSE 13.

² Analysée comme variable potentiellement confondante pour le deuxième objectif secondaire uniquement (durée de rupture des membranes). Pour l'objectif primaire et le premier objectif secondaire, le mode d'accouchement est la variable d'exposition.

Tableau 3: Définition opérationnelle des variables potentiellement confondantes étudiées

Définition conceptuelle	Type de variable	Moment de collecte	Définition opérationnelle
Âge	Catégorielle	Recrutement	1= 25 ans ou moins 2= De 26 à 35 ans 3= 36 ans ou plus
Ethnie	Catégorielle binaire	Recrutement	0=Caucasienne 1=Autre
Statut relationnel	Catégorielle binaire	Recrutement	0=En relation stable 1=Célibataire
Éducation de niveau universitaire	Catégorielle binaire	Recrutement	0=Non 1=Oui
Revenu annuel du ménage	Catégorielle	Recrutement	0=Inférieur ou égal à 39 000\$ 1=Entre 40 000\$ et 59 999\$ 2=Entre 60 000\$ et 99 999\$ 3=Supérieur ou égal à 100 000\$ 9=Ne souhaite pas répondre / ne sait pas
Statut de fumeur	Catégorielle binaire	Recrutement	0= N'a jamais fumé 1=A déjà fumé 2=Fumeur actuel
Parité	Catégorielle binaire	Recrutement	0=Nullipare 1=Multipare
Nouveau partenaire sexuel au cours de la dernière année	Catégorielle binaire	Recrutement	0=Aucun nouveau partenaire 1= Au moins un nouveau partenaire
Âge gestationnel à l'accouchement	Continue	Accouchement	Âge gestationnel à l'accouchement (en semaines)
Mode d'accouchement	Catégorielle binaire	Accouchement	0=Césarienne 1=Vaginal

3.7.1 Grossesses multiples

La cohorte HERITAGE comporte 16 femmes ayant eu une grossesse multiple. Quatre femmes (trois grossesses gémellaires, une grossesse triple) respectant les critères d'éligibilité ont été incluses dans l'échantillon final. Chaque grossesse multiple a été considérée comme une seule naissance. Les résultats sont ainsi calculés sur les 282 naissances, qui englobent les 287 nouveau-nés. À l'accouchement, les données de dates et d'heures correspondent à la première naissance. Pour considérer la naissance comme étant positive au VPH, de l'ADN du VPH devait se trouver à au moins un site chez au moins un bébé. Chaque femme ayant une grossesse multiple a donné naissance par le même mode d'accouchement pour tous les bébés.

3.8 Puissance statistique de l'étude

La puissance statistique de notre étude a été calculée en utilisant le test du chi-carré bilatéral sur deux proportions indépendantes. Les paramètres initialement utilisés pour le calcul de puissance sont les suivants: La cohorte HERITAGE (n=1052) regroupe 423 femmes positives au VPH au recrutement. Nous avons estimé une probabilité de transmission verticale globale du VPH d'environ 15% et une probabilité de césarienne d'environ 30% (ratio : 0,43). Nous avons estimé que les enfants VPH+ seraient au nombre de 63 et les enfants VPH- au nombre de 360, avec un ratio de césarienne de 0,43, un alpha fixé à 0,05 et un risque relatif attendu de 0,5, la puissance de l'étude s'établissait à 79% pour étudier la relation entre le mode d'accouchement vaginal en comparaison avec la césarienne.

La rupture des membranes et la durée écoulée entre la rupture des membranes et la naissance pourraient influencer le risque de transmission verticale du VPH (17). Ainsi, malgré le manque de puissance statistique pour ces deux objectifs, nous avons tout de même trouvé pertinent de les explorer en tant qu'objectifs secondaires.

3.9 Considérations éthiques

L'étude HERITAGE a reçu les approbations éthiques de toutes les institutions impliquées. Au recrutement, toutes les femmes ont signé un formulaire de consentement pour elle-même et leur bébé. Le présent projet a reçu l'approbation éthique du Comité d'éthique de la recherche en santé de l'Université de Montréal. Les données recueillies dans HERITAGE sont gérées par Dre Helen Trottier au Centre de recherche du CHU Sainte-Justine. La base de données utilisée pour ce projet ne contient aucun identifiant.

3.10 Contribution spécifique au projet de recherche

L'auteure de ce mémoire a amené une contribution directe au projet de recherche par la rédaction du protocole de recherche et par l'acquisition, le nettoyage, l'analyse et l'interprétation des données. L'auteure a également rédigé le premier jet du manuscrit d'article présenté au chapitre suivant.

3.11 Contribution spécifique à l'étude HERITAGE

La cohorte HERITAGE a fait l'objet d'autres mémoires et thèses (114, 115) et de publications (110) depuis sa mise en route. Le présent mémoire a amené une contribution essentielle à HERITAGE en répondant à un des objectifs principaux, soit de mesurer le risque de transmission verticale du VPH en fonction du mode d'accouchement.

Chapitre 4. Manuscrit

Association between the mode of delivery and vertical transmission of Human papillomavirus

Emilie NANTEL^{1,2}, Marie-Hélène MAYRAND^{1,3,4}, François AUDIBERT⁵, Joseph NIYIBIZI^{1,2}, Patricia MONNIER^{6,7}, Paul BRASSARD⁸, Louise LAPORTE², Julie LACAILLE⁹, Monica ZAHREDDINE^{1,2}, William FRASER⁹, Diane FRANCOEUR^{4,5}, Marie-Josée BÉDARD^{3,4}, Isabelle GIRARD¹⁰, Jacques LACROIX^{2,11}, Ana-Maria CARCELLER^{2,12}, François COUTLÉE^{3,13}, and Helen TROTTIER^{1,2} for the HERITAGE study group.

¹Department of Social and Preventive Medicine, Université de Montréal, Montreal, Canada.

²Sainte-Justine Hospital Research Center, Montreal, Canada.

³Centre de recherche du CHUM (CRCHUM), Montreal, Canada

⁴Department of Obstetrics and Gynecology, Université de Montréal, Montreal, Canada.

⁵Department of Obstetrics and Gynecology, Sainte-Justine Hospital, Montreal, Canada.

⁶Department of Obstetrics and Gynecology, McGill University, Montreal, Canada.

⁷Research Institute of the McGill University Health Centre (RI-MUHC), Montreal, Canada.

⁸Division of Clinical Epidemiology, McGill University Health Center, Montreal, Canada.

⁹ Department of Obstetrics and Gynecology, Université de Sherbrooke, Centre de recherche du CHUS, Sherbrooke, Canada.

¹⁰ Department of Obstetrics and Gynecology, St-Mary's Hospital Center, Montreal, Canada.

¹¹Department of pediatrics, Division of Pediatric Intensive Care Medicine, Sainte-Justine Hospital, Montreal, Canada.

¹²Department of Pediatrics, Université de Montréal, Sainte-Justine Hospital, Montreal, Canada.

¹³Department of Microbiology, Université de Montréal and CRCHUM, Montreal, Canada.

Corresponding author: Dr Helen Trottier, Sainte-Justine Hospital Research Center, Department of Social and Preventive Medicine, Université de Montréal, 3175 Côte-Sainte-Catherine, Room A-830, Montreal H3T 1C5, QC, Canada. Tel: (514) 345-4931, ext. 7152; Fax: (514) 345-4801, helen.trottier@umontreal.ca

Length of abstract: 460 words

Length of article: 3,051 words

Number of tables and figures: 4

Reference count: 37

In preparation for submission to the American Journal of Obstetrics and Gynecology

ABSTRACT

Background: Human papillomavirus (HPV) can be transmitted from mother to child during pregnancy and labour. The impact of the mode of delivery on the risk of HPV infection in infants is not well characterized. Our objective was to measure the association between the mode of delivery and the detection of HPV DNA in infants.

Method: We used data from 1052 pregnant women recruited in Montreal as participants in the HERITAGE study. Self-collected vaginal samples from the pregnant participants at enrollment and during the third trimester were obtained for HPV DNA testing. In this study, we included 282 women who tested positive for HPV DNA at both time points. Specimens from oral, pharyngeal, conjunctival and anogenital mucosa were collected in infants 36-48 hours after delivery and at three months of age. All samples were tested for HPV DNA by the Linear Array™ assay. We reviewed medical files to retrieve information on pregnancy and delivery characteristics. The association between the mode of delivery and HPV detection in infants was measured using logistic regressions.

Results: There were 25 infants who tested positive for HPV DNA at birth or three months of age. The overall probability of transmission was 8.9% (25/282); 3.7% (3/81) in participants who underwent a caesarean section (all three with HPV genotypes not concordant with the mothers) and 10.9% (22/201) for those who delivered vaginally (with 21 infants harbouring the same genotype(s) as their mother). We found that vaginal delivery independently increased the risk of HPV detection in infants compared to caesarean section (adjusted OR: 3.63, 95% CI: 1.03-12.82). Infants born after a caesarean section during labour (with ruptured membranes) were not at increased risk of HPV infection, compared to infants born after an elective caesarean section with intact membranes (adjusted OR: 1.31, 95% CI: 0.10-17.76). The duration of membrane rupture was not associated with the risk of HPV transmission (OR (per hour): 1.00, 95% CI: 0.97-1.02).

Conclusion: In women who test positive for HPV during pregnancy, vaginal delivery increases the risk of HPV detection in infants. Our results support the hypothesis that HPV transmission occurs mostly during the passage in the vaginal canal. Our data does not indicate that ascending infection following the rupture of membranes is a frequent route for vertical transmission. This study provides a better understanding of the natural history and transmission of HPV infection but should not be decisive in terms of obstetric practice. As most newborns appear to have cleared their infection at three months, HPV detection in newborns could be of limited clinical significance. If

follow-up of infants to 2 years in the HERITAGE project confirms this finding, this could be reassuring for pregnant women known to be HPV positive.

Keywords: Human papillomavirus (HPV), vertical transmission, pregnancy, mode of delivery, vaginal delivery, caesarean section

INTRODUCTION

Human papillomavirus (HPV) is the most common sexually transmitted infection in the world (1, 2). The causal role of oncogenic, or high-risk (HR) HPVs in anogenital and oral cancers is now well established (3). Other, low-risk (LR) HPVs are responsible for anogenital warts (4, 5) and recurrent laryngeal papillomatosis (5, 6), a rare affection that can cause severe respiratory problems. Mucosal HPVs are mainly transmitted sexually (7) although other modes of transmission exist (8). Current evidence suggests that HPV can be transmitted vertically (7) probably through a variety of mechanisms, such as prenatal transmission, from amniotic fluid or placenta; perinatal transmission, from ascending affection after rupture of membranes or during the passage through the birth canal. Only a few studies have focused specifically on the risk factors associated with HPV perinatal transmission such as the mode of delivery (9-22) and conflicting results were reported. Our objective was to measure the independent association between the mode of delivery and the detection of HPV DNA in infants in a large prospective cohort study.

MATERIALS AND METHOD

Participants:

We used data from 1052 women who were recruited in Montreal (Canada) during their first trimester of pregnancy as participants in the HERITAGE (**H**uman Papillomavirus **p**erinatal **t**ransmission and risk of HPV persistence among children) prospective cohort study. The design of HERITAGE has been published previously (23). Briefly, recruitment took place in two phases (2010-2012, 2015-2016) in three hospitals and their affiliated clinics: CHU Sainte-Justine, CHUM and St-Mary's Hospital. Inclusion criteria were: being 18 or older at enrollment (18-30 in the first phase), being 6-14 weeks pregnant (8-14 weeks in the first phase) and planning on giving birth at

one of the participating hospitals. Exclusion criteria were HIV infection and the inability to provide informed consent. Pregnant women were followed-up with their offspring until the children were 2 years old. The ethics boards of all participating institutions approved the HERITAGE study protocol. All participants signed a consent form at enrollment.

In this analysis, we included HERITAGE participants who (1) had a positive HPV test at enrollment, (2) had a second positive HPV test at the third trimester visit, (3) had a live birth with available delivery data, and (4) had completed the newborn and/or three months visit. There were 282 participants who fulfilled these criteria (Figure 1).

Data collection:

Participants self-collected vaginal samples for HPV DNA testing. The first sample was collected at enrollment (6-14 weeks of pregnancy) and those who tested positive collected a second sample during the third trimester (32-35 weeks of pregnancy). Both samples were collected by the pregnant women using a dry Dacron swab (Copan Italia S.p. A). They were instructed to insert the swab gently, as far as possible in the vaginal canal, at least 2.5 inches and rotate three times. Specimens were individually rinsed in a plastic vial using 1.5 ml of PreservCyt (Cytoc Corporation, Boxborough, MA). DNA was then purified following the Master pure procedure and frozen at -70° awaiting HPV testing.

In infants, specimens from the buccal, pharyngeal and anogenital mucosa (labia and anal region, or prepuce and scrotum and anal region) were collected by a nurse using a dry Dacron swab, and from the conjunctival mucosa in each eye using a soft swab (FLOQSwabs™, Copan Flock Technologies). The nurse collected samples 36 to 48 hours after birth to decrease the detection of maternal HPV that could have been deposited at delivery, and at three months old. Specimens were

rinsed and stored as described for vaginal samples. Conjunctival swabs for both eyes were stored in the same vial.

Questionnaires were used to collect data at enrollment, including socio-demographic data (age, ethnicity, relationship status, education, household income) medical history data (parity, Pap test results, history of genital warts and abnormal cervical cytology, HPV vaccination), and behavioral and sexual activity data (drug use, alcohol consumption, smoking history, number of sexual partners in the past year, age of first sexual intercourse). A second questionnaire, at delivery, collected updated information on drug use, alcohol consumption, smoking, changes in medical history and sexual activity during pregnancy. Medical files were further reviewed to collect data on delivery related variables (mode of delivery, time of membrane rupture, time of birth, reason for caesarean section).

HPV testing and genotyping:

All samples were analyzed using the Linear Array™ assay (Roche Molecular Systems, Inc) for detection and genotyping of 36 mucosal HPV genotypes, including HPV-6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 34 (formerly known as 64), 35, 39, 40, 42, 44 (formerly known as 55), 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84 and 89. β -globin DNA was co-amplified to assess DNA integrity and to screen for the presence of inhibitors. We used negative, weak positive and strong positive as controls in each amplification run. Samples negative for β -globin and HPV were considered invalid. We used extensive safeguards to avoid contamination. The probe for detection of HPV-52 also reacts to the presence of HPV-33, 35 and 58. In case of a reaction in the HPV-52 probe, samples were further tested using a HPV-52 specific real-time PCR assay (24).

Statistical analysis:

We used proportions, medians and interquartile ranges (IQR), means and standard deviations (SD) to describe the study population and the prevalence of type-specific HPV in mothers and infants. The association between the mode of delivery and HPV detection in infants was measured using logistic regressions.

Three sets of regression analysis were completed considering different definitions of exposure. In the first set, the mode of delivery was considered as a binary exposure variable comparing vaginal delivery to caesarean section. In the second set, we used a 3-category variable comparing vaginal delivery, caesarean section occurring after membrane rupture, and caesarean section with intact membranes. Finally, in the third set of analysis, we explored the role of the duration of membrane rupture (continuous variable). We excluded from this third set of analysis 38 women who had an elective caesarean section, as well as four women with missing data regarding the duration of membrane rupture.

A positive outcome was defined as the detection of any HPV DNA in at least one site on the infant (anogenital, conjunctival, pharyngeal or oral mucosa) in at least one of the post-partum visits (birth and/or 3 months). In this study, we considered HR-HPV genotypes 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82. The remaining genotypes, HPV-6, 11, 26, 34, 40, 42, 44, 53, 54, 61, 62, 67, 69, 70, 71, 72, 81, 83, 84 and 89, were considered LR-HPV (25, 26).

Four women enrolled in the study had a multiple pregnancy (three sets of twins and one set of triplets). HPV outcome for these sets of babies (n=4) was defined combining data (i.e, HPV DNA had to be detected in at least one site on at least one baby) and duration of membrane rupture was calculated by considering the time at birth and rupture of membranes of the first baby born.

We estimated the crude and adjusted odd ratio (OR) with 95% confidence intervals (CI). We adjusted each logistic regression model for confounding variables using the change in estimate methods (27) with a cut-off of 3% (variable that changed the crude OR by $\pm 3\%$ were retained in the multivariable model). The following potential confounding variables measured at recruitment were considered: age (≤ 25 , 26-35, ≥ 36), ethnicity (Caucasian, other), in a relationship (yes, no), some university education (yes, no), annual household income ($\leq 39,000$ \$, 40,000\$-59,999\$, 60,000\$-99,999\$, $\geq 100,000$), smoking status (current, former, never), parity (nulliparity, multiparity), new sexual partner in the past year (yes, no). We also considered the following variable measured during follow-up: gestational age at delivery (in weeks). Mode of delivery (vaginal, caesarean section) was considered as a potential confounder for the third set of analysis (duration of membrane rupture). All statistical analysis was completed using StataSE13.

RESULTS

The main characteristics of the 282 eligible study participants are described in table 1. At enrollment, women were between 19 and 47 years of age, with a median age of 31 years. Most of the participants were Caucasian (78.7%) and had some university level education (59.2%). About 90% of women were in a relationship at enrollment and 87.6% of women did not have any new sexual partner in the year before enrollment in this study. Out of the 282 women, 201 (71.3%) had a vaginal delivery and 81 (28.7%) had a caesarean section.

One-hundred and forty-six women (51.8%) had an infection to more than one genotype in the first trimester of pregnancy and 122 (43.3%) at third trimester, indicating multiple infections were frequent. The most prevalent genotypes at enrollment were HPV-53 (n=46), 16 (n=41) and 62 (n=41). At the third trimester visit, these three genotypes remained the most prevalent, with a

number of cases of respectively 36, 35 and 31. At the enrollment visit, 202 women (71.6%) had a positive result for at least one HR-HPV. The most frequently detected HR-HPV were genotypes 16 (n=41) and 51 (n=29). At the second visit, the most frequently detected HR-HPV were genotypes 16 (n=35) and 52 (n=29).

There were 25 out of 282 infants who tested positive for HPV DNA at birth or three months of age (probability of transmission: 8.9%, 95% CI: 5.8%-12.8%). Table 2 describes, for each of the 25 infants who were HPV positive, the distribution of HPV genotypes detected, the site of detection in the infant and the genotypes detected in their mother during pregnancy. At the 36-48 hours after birth visit (first infant visit), 21 newborns were HPV positive and 27 different genotypes were detected. At 3 months of age (second infant visit), 5 infants tested positive and 5 genotypes were detected. Only one baby tested positive at both visits and it was for two different genotypes, both of these genotypes being concordant with the mother's. At the first infant visit, 14/21 HPV positive newborns (67%) were positive for at least one HR-HPV genotype. A total of 17 HR-HPV genotypes were detected in infants at first visit, and 3 were detected at second visit. Overall, the most prevalent genotype in infants were HR-HPV genotypes 66 (n=5), 51 (n=3), 16 (n=3) and low-risk genotype 62 (n=3).

In 20 of the 25 HPV positive infants (80%), HPV DNA was detected in only one site (oral, pharyngeal, conjunctival or anogenital mucosa). Five infants had HPV DNA in multiple sites but none of the infants had HPV DNA in all sampled sites. HPV DNA was detected in 11 eye samples, 10 oral samples, 8 anogenital samples and 3 pharyngeal samples. Out of the 25 HPV positive infants, 21 (84%) had a concordant genotype with their mother and all of them were born vaginally. Five out of the 25 HPV positive infants (20%) had more than one genotype detected at birth and none had more than one genotype detected at the 3-month visit.

Among the 25 HPV positive infants, 3 were born by caesarean section and 22 were born vaginally. The probability of HPV transmission by mode of delivery were 3.7% (95% CI: 0.8%-10.4%) and 10.9% (95% CI: 7.0%-16.1%) for caesarean section and vaginal delivery, respectively. We found that vaginal delivery significantly increased the risk of HPV detection in infants compared to caesarean section (adjusted OR: 3.63, 95% CI: 1.03-12.82). The adjusted ORs for HPV transmission after vaginal deliveries and after caesarean section following the rupture of membranes were respectively 4.14 (95% CI: 0.46-38.99) and 1.31 (95% CI: 0.10-17.76) when compared to elective caesarean section (intact membranes).

We found no association between duration of membrane rupture (continuous variable, in hours) and the detection of HPV in infants (OR: 1.00, 95% CI: 0.97-1.02). We performed sensitivity analyses to assess the impact of the duration of rupture, looking into a threshold effect treated as a categorical variable using different categorizations. All the results for different categorizations were similar and none were statistically significant (p values > 0.05) (data not shown).

DISCUSSION

A total of 25 out of 282 (8.9%) infants born to mothers who tested positive for HPV in the first and third trimester were found to be HPV positive in our study. This probability is low compared to other studies (9, 11, 13, 15-17, 20, 28). Among 15 studies on HPV vertical transmission, when restricting the analysis to women who were HPV positive during the pregnancy, the probability of vertical transmission of HPV varied from 3% to 79% (9-20, 29-31), with a mean of 28%. This wide range could be due to heterogeneous sampling methods in women and in infants, contamination of samples, and the use of different HPV DNA detection assays.

In our study, the risk of HPV detection was significantly higher in infants born by vaginal delivery (adjusted OR: 3.63, 95% CI: 1.03-12.82). This is similar to the conclusions from two systematic reviews. Medeiros and al (32), in 2005, found that the pooled risk of vertical transmission from seven studies (15-17, 19, 20, 29, 33) was higher in vaginal deliveries compared to caesarean section (RR: 1.8, 95% CI: 1.34-2.43). When considering that HPV transmission occurred only when the same genotype(s) were detected in infants and mothers, a meta-analysis by Chatzistamatiou and al. (34) that included eight studies (9, 11, 12, 14-17, 20) found a pooled probability of vertical transmission of 24.6% (95% CI: 20.5-29.9). This meta-analysis also found a significantly lower risk of HPV transmission in infants born by caesarean section, when compared to vaginal delivery (RR: 0.52, 95% CI: 0.34-0.78). In our study, of the 25 HPV positive mother-infant pairs, 21 pairs (84%) were concordant. When restricted to concordant mother-infant pairs, the probability of transmission in our study was 7.4% (21/282), which is lower to the estimates found in this meta-analysis (34). Also, it is important to note that all HPV positive children born by caesarian section in our study (n=3) were positive for a genotype that was not concordant with their mothers during pregnancy, thus 100% (21/21) of the HPV positive infants in concordant pairs were born vaginally. It is possible that we did not detect all genotypes in the mother during pregnancy, but also horizontal transmission in the children born by caesarean section cannot be excluded.

Some proposed that vertical transmission could occur not only in the vaginal canal, but also by ascending infection from the maternal genital tract after membrane rupture (11, 14, 32, 35). However, in our study, caesarean section following the rupture of membranes was not significantly associated with an increased risk of HPV transmission (adjusted OR: 1.31, 95% CI: 0.10-17.76), when compared to caesarean with intact membranes. Moreover, membrane rupture duration was not associated with vertical HPV transmission (OR: 1.00, 95% CI: 0.97-1.02). This is in contrast

to Tenti and al. (16) who reported a significantly lower risk of HPV transmission in infants born less than two hours following the rupture of membranes (0/11) compared to those with longer duration of membrane rupture (11/26, 42%) ($p=0.009$). However, Tenti and al (16) might have found a positive association with membrane rupture duration simply because they included women who had an elective caesarean section in the group with the shorter duration of membrane rupture. Park and al (11) also found no association between the detection of HPV in infants and labour duration ($p=0.64$) nor premature rupture of membranes (p value= 0.999).

Our study has many strengths such as the sampling of many sites in infants, including the conjunctive. Indeed, we found HPV DNA in the eye mucosa of 11 (44%) of the HPV positive infants. Twenty of the 25 infants (80%) tested positive in only one sampled site. This suggests that sampling only one site in infants, as in some studies (9, 11, 15, 16, 20), would have underestimated the real proportion of HPV positive infants. Another strength of our study is the sample size of HPV positive women, at least double that of previous studies on the topic (9-20). Also, most studies on HPV vertical transmission included HPV positive and HPV negative women in their analysis (10, 12, 13, 15, 19, 20). In our study, we restricted the sample to HPV positive women only during pregnancy in order to have a more accurate estimation of the transmission probability. The use of self-collected vaginal samples was also more appropriate than cervical samples in a context of a vertical transmission study, allowing to sample the entire vaginal canal (and not only the cervix).

This study also has some limitations. Perinatal HPV was defined considering the detection of HPV DNA at birth and at three months visit. Especially for infants who were HPV positive at three months only ($n=4$), we could not rule out the possibility of post-natal transmission. Moreover, as only few cases of HPV 6 and 11 were detected, it was not possible to analyse the association between the mode of delivery and these specific genotypes.

It is important to note that the results of our study do not, on their own, suggest an indication for caesarean section for HPV positive women, as the benefits and risks must be carefully weighted especially knowing that almost all HPV positive infants will clear the infection within 2 years (8, 36). The only documented severe clinical complication of perinatal HPV transmission is respiratory papillomatosis (caused by HPV genotypes 6 and 11), a very rare condition (only one to four cases in every 100,000 births (37)). Fortunately, all available HPV vaccines target genotypes 6 and 11, and consequently HPV vaccination programs should essentially eliminate this pathology in the coming decades.

In conclusion, our results suggest that vertical HPV transmission mostly occurs during the passage through the birth canal as only few infants born by caesarean section were HPV positive. Caesarean section reduced considerably the risk of HPV transmission in infants. Since the rupture of membranes before caesarean section and the duration of membrane rupture did not significantly impact the risk of HPV detection in infants, our data more strongly support the mechanism of transmission of HPV through the vaginal canal during delivery rather than by an ascending infection after rupture of membranes. As most newborns appear to have cleared their infection at three months, HPV detection in newborns could be of limited clinical significance. If follow-up of infants to 2 years in the HERITAGE project confirms this finding, this could be reassuring for pregnant women known to be HPV positive.

FUNDING: HERITAGE study received a Grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) (Grant MOP-93564 and MOP-136833) to HT. HT holds a salary award (Research Scholars) from the Fonds de la recherche du Québec en santé (FRQ-S), and from CIHR (New investigator salary award). MHM holds a salary award (Clinical Research Scholars) from the FRQ-S. Funding for quality control of HPV testing was provided in part by the Réseau FRQS SIDA-MI to FC. PM is supported by the Research Institute of the McGill University Health Centre (Start-up funds).

CONFLICT OF INTEREST: FC has received grants through his institution from Becton-Dickson. HT has received occasional lecture fees from Merck and unrestricted grants from ViiV Healthcare. All other co-authors have no conflict of interests.

ACKNOWLEDGMENT: The authors are grateful to the participants. Authors are also grateful to Susanne Anderson, Hasna Meddour, Myra Geoffrion, Kathleen Auclair, Nicole Hurtubise, Véronique Prévost, Fabiola Correa Botello, Sophie Perreault, Lise-Angela Ouellet, Maryse Thibeault and Bouziane Azeddine (Sainte-Justine Hospital), to Sylvie Daigle, Sophie Leblanc, Mélanie Robinson (CHUM Hospital), Siham Aboufadi (St-Mary's hospital) and to all other contributing research staffs for managing patients and specimens from all sites. Authors are also grateful to Josée Poirier, Audrey Janelle-Montcalm, Isabelle Krauss, Nicole Lupien and Cindy Rousseau for coordinating the HERITAGE phase 1 study within the IRNPQEO (3D Project) and to Dr. Louise DuPerron, Dr. Line Leduc and Dr. François Beaudoin (in memoriam) for his help with the recruitment of patients. Authors are also grateful to Julie Guenoun, Émilie Comète and Pierre Forest for DNA extraction and HPV testing.

AUTHOR CONTRIBUTION: All authors have directly contributed to the conception and design (HT, MHM, FC, PB, DF, AMC, WF, PM) or acquisition of data (EN, JN, LL, JL, MZ, HT, MHM, FC, AMC, FA, MJB, IG,) or analysis and interpretation (EN, HT, MHM) of the study. EN, HT, MHM wrote the first draft of the manuscript. All authors have subsequently read, revised, and approved the version that is being submitted.

REFERENCES

1. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2007;7(7):453-9.
2. Skoulakis A, Fountas S, Mantzana-Peteinelli M, Pantelidi K, Petinaki E. Prevalence of human papillomavirus and subtype distribution in male partners of women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN): a systematic review. *BMC infectious diseases*. 2019;19(1):192-.
3. Bansal A, Singh MP, Rai B. Human papillomavirus-associated cancers: A growing global problem. *Int J Appl Basic Med Res*. 2016;6(2):84-9.
4. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC infectious diseases*. 2013;13:39.
5. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki A-B, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive Control of Human Papillomavirus Infections and Related Diseases. *Vaccine*. 2013;31:H1-H31.
6. Rabah R, Lancaster WD, Thomas R, Gregoire L. Human Papillomavirus-11-associated Recurrent Respiratory Papillomatosis is more Aggressive than Human Papillomavirus-6-associated Disease. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2001;4(1):68-72.
7. LaCour DE, Trimble C. Human papillomavirus in infants: transmission, prevalence, and persistence. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2012;25(2):93-7.
8. Sabeena S, Bhat P, Kamath V, Arunkumar G. Possible non-sexual modes of transmission of human papilloma virus. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2017;43(3):429-35.
9. Hahn HS, Kee MK, Kim HJ, Kim MY, Kang YS, Park JS, et al. Distribution of maternal and infant human papillomavirus: risk factors associated with vertical transmission. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2013;169(2):202-6.
10. Lee SM, Park JS, Norwitz ER, Koo JN, Oh IH, Park JW, et al. Risk of vertical transmission of human papillomavirus throughout pregnancy: a prospective study. *PloS one*. 2013;8(6):e66368.
11. Park H, Lee SW, Lee IH, Ryu HM, Cho AR, Kang YS, et al. Rate of vertical transmission of human papillomavirus from mothers to infants: relationship between infection rate and mode of delivery. *Virology journal*. 2012;9:80.
12. Smith EM, Parker MA, Rubenstein LM, Haugen TH, Hamsikova E, Turek LP. Evidence for vertical transmission of HPV from mothers to infants. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 2010;2010:326369.
13. Castellsague X, Drudis T, Canadas MP, Gonce A, Ros R, Perez JM, et al. Human Papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain. *BMC infectious diseases*. 2009;9:74.
14. Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo KP. Transplacental transmission of Human Papillomavirus. *Virology journal*. 2008;5:106.
15. Bandyopadhyay S, Sen S, Majumdar L, Chatterjee R. Human papillomavirus infection among Indian mothers and their infants. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2003;4(3):179-84.
16. Tenti P, Zappatore R, Migliora P, Spinillo A, Belloni C, Carnevali L. Perinatal transmission of human papillomavirus from gravidas with latent infections. *Obstetrics and gynecology*. 1999;93(4):475-9.
17. Tseng CJ, Liang CC, Soong YK, Pao CC. Perinatal transmission of human papillomavirus in infants: relationship between infection rate and mode of delivery. *Obstetrics and gynecology*. 1998;91(1):92-6.
18. Wang X, Zhu Q, Rao H. Maternal-fetal transmission of human papillomavirus. *Chin Med J*. 1998;111(8):726-7.
19. Xu S, Liu L, Lu S, Ren S. Clinical observation on vertical transmission of human papillomavirus. *Chin Med Sci J*. 1998;13(1):29-31.

20. Puranen MH, Yliskoski MH, Saarikoski SV, Syrjänen KJ, Syrjänen SM. Exposure of an infant to cervical human papillomavirus infection of the mother is common. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1997;176(5):1039-45.
21. Zgura AF, Bratila E, Vladareanu S. Transplacental Transmission of Human Papillomavirus. *Maedica (Buchar)*. 2015;10(2):159-62.
22. Syrjänen S, Puranen M. Human Papillomavirus Infections in Children: the Potential Role of Maternal Transmission. *Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists*. 2000;11:259-74.
23. Trottier H, Mayrand MH, Coutlee F, Monnier P, Laporte L, Niyibizi J, et al. Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: Design, methods and preliminary results of the HERITAGE study. *Papillomavirus research (Amsterdam, Netherlands)*. 2016;2:145-52.
24. Coutlée F, Rouleau D, Petignat P, Ghattas G, Kornegay JR, Schlag P, et al. Enhanced detection and typing of human papillomavirus (HPV) DNA in anogenital samples with PGM1 primers and the Linear array HPV genotyping test. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(6):1998-2006.
25. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *The Lancet Oncology*. 2009;10(4):321-2.
26. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *The New England journal of medicine*. 2003;348(6):518-27.
27. Greenland S, Daniel R, Pearce N. Outcome modelling strategies in epidemiology: traditional methods and basic alternatives. *International Journal of Epidemiology*. 2016;45(2):565-75.
28. Jach R, Galarowicz B, Huras H, Pawlik D, Basta T, Streb J, et al. Vertical transmission of HPV in pregnancy. A prospective clinical study of HPV-positive pregnant women. *Ginekologia polska*. 2014;85(9):672-6.
29. Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, Swarnavel S, Wang D, Haugen TH, et al. Human Papillomavirus Prevalence and Types in Newborns and Parents: Concordance and Modes of Transmission. *Sexually transmitted diseases*. 2004;31(1):57-62.
30. Watts HD, Koutsky LA, Holmes KK, Goldman D, Kuypers J, Kiviat NB, et al. Low risk of perinatal transmission of human papillomavirus: Results from a prospective cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1998;178(2):365-73.
31. Pakarian F, Kaye J, Cason J, Kell B, Jewers R, Derias NW, et al. Cancer associated human papillomaviruses: perinatal transmission and persistence. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1994;101(6):514-7.
32. Medeiros LR, Ethur AB, Hilgert JB, Zanini RR, Berwanger O, Bozzetti MC, et al. Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review. *Cadernos de saude publica*. 2005;21(4):1006-15.
33. Xiaoping W QZ, Huiling R. Maternal-fetal transmission of human papillomavirus. *Chin Med J*. 1998;11:726-7.
34. Chatzistamatiou K, Sotiriadis A, Agorastos T. Effect of mode of delivery on vertical human papillomavirus transmission - A meta-analysis. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2016;36(1):10-4.
35. Rice PS, Cason J, Best JM, Banatvala JE. High risk genital papillomavirus infections are spread vertically. *Rev Med Virol*. 1999;9(1):15-21.
36. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalence of HPV Infection Among Females in the United States. *JAMA*. 2007;297(8):813-9.
37. Larson DA, Derkay CS. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2010;118(6-7):450-4.

Table 1: Characteristics of the study participants

Baseline characteristics	Vaginal delivery (n=201)	Caesarean section (n=81)	All participants (n=282)
Age			
Median (IQR)	30 (27-33)	32 (29-35)	31 (28-34)
Range	19-43	20-47	19-47
Age category, n (%)			
25 and under	29 (14.4%)	6 (7.4%)	35 (12.4%)
26-35	147 (73.1%)	57 (70.4%)	204 (72.3%)
36 and over	25 (12.4%)	18 (22.2%)	43 (15.3%)
Ethnicity, n (%)			
Caucasian	164 (81.6%)	58 (71.6%)	222 (78.7%)
Other	37 (18.4%)	23 (28.4%)	60 (21.3%)
In a relationship with a partner, n (%)			
Yes	178 (88.6%)	76 (93.8%)	254 (90.1%)
No	23 (11.4%)	5 (6.2%)	28 (9.9%)
Some university education, n (%)			
Yes	123 (61.2%)	44 (54.3%)	167 (59.2%)
No	78 (38.8%)	37 (45.7%)	115 (40.8%)
Annual household income (CAD), n (%)			
≤39,000	33 (17.2%)	11 (14.3%)	44 (16.4%)
40,000-59,999	30 (15.6%)	15 (19.5%)	45 (16.7%)
60,000-99,999	56 (29.2%)	20 (26%)	76 (28.3%)
≥100,000	73 (38%)	31 (40.3%)	104 (38.7%)
Missing	9	4	13
Smoking status, n (%)			
Current	36 (17.9%)	8 (9.9%)	44 (15.6%)
Former	40 (19.9%)	16 (19.8%)	56 (19.9%)
Never	125 (62.2%)	57 (70.4%)	182 (64.5%)
Vaccinated against HPV, n (%)			
Yes	27 (14.3%)	10 (13.3%)	37 (14%)
No	162 (85.7%)	65 (86.7%)	227 (86%)
Missing	12	6	18
Parity, n (%)			
Nulliparity	101 (55.2%)	42 (55.3%)	143 (55.2%)
Multiparity	82 (44.8%)	34 (44.7%)	116 (44.8%)
Missing	18	5	23
Any new sexual partner in the past year, n (%)			
Yes	26 (12.9%)	9 (11.1%)	35 (12.4%)
No	175 (87.1%)	72 (88.9%)	247 (87.6%)
Characteristics during pregnancy			
Gestational age, delivery			
Mean (SD)	39.4 (1.37)	38.8 (2.27)	39.3 (1.70)
Median (IQR)	39.6 (38.6-40.4)	39.1 (38-40.4)	39.5 (38.4-40.4)
Range	34.6-41.9	30.7-42	30.7-42
Maternal HR-HPV, n (%)			
Any HR-HPV at 1 st trimester	148 (73.6%)	54 (66.7%)	202 (71.6%)
Any HR-HPV at 3 rd trimester	147 (73.1%)	49 (60.5%)	196 (69.5%)
Maternal multiple infection, n (%)			
Multiple infection at 1 st trimester	100 (49.8%)	46 (56.8%)	146 (51.8%)
Multiple infection at 3 rd trimester	81 (40.3%)	41 (50.6%)	122 (43.3%)

SD : standard deviation IQR : interquartile range CAD : Canadian Dollar

Table 2: HPV genotyping results in mother during pregnancy and in infant for all HPV positive infants at birth or 3 months of age

ID	Mode of delivery	Genotype detected				Site in baby*	Concordant pair
		Mother, baseline	Mother, 3 rd trimester	Infant, 36-48 hours after birth	Infant, 3 months		
1	Caesarean section	53	59	84	-	O	No
2	Vaginal	89	89	-	89	O	Yes
3	Vaginal	66, 70, 89	66	MV	66	O, E	Yes
4	Vaginal	31, 35, 42, 51, 53, 58	31, 35, 42, 51, 53, 58, 84	39, 42	-	O, P, G	Yes
5	Vaginal	31, 40, 45, 54, 59, 67, 81, 83	31, 40, 81, 83, 89	-	89	O	Yes
6	Vaginal	35, 45, 61	35, 45, 89	35	MV	G	Yes
7	Vaginal	6, 39	6, 39	6	-	E	Yes
8	Vaginal	39, 59	31, 66	31, 66	-	E	Yes
9	Vaginal	66	66	66	MV	P, E	Yes
10	Caesarean section	54	54, 83	82	-	O	No
11	Vaginal	45, 62	45, 62	62	-	G	Yes
12	Vaginal	18	18	18	-	O	Yes
13	Vaginal	51	51	51	-	G, E	Yes
14	Vaginal	40, 42, 71, 83	40, 62, 71, 73	62	-	E	Yes
15	Vaginal	66	66	66	-	E	Yes
16	Vaginal	16, 35, 42, 52	16, 35, 52	16, 35, 52	-	G	Yes
17	Vaginal	39, 66	31, 39, 66	66	-	G	Yes
18	Vaginal	16, 18, 45, 53, 82	16, 45, 53	16, 53	-	O	Yes
19	Vaginal	42, 83, 84, 89	26, 42, 83, 84, 89	83	MV	P	Yes
20	Vaginal	35, 44, 52, 56	35, 44, 52, 56, 89	44	52	E	Yes
21	Caesarean section	66	58, 66	73	MV	G	No
22	Vaginal	53, 59, 89	53, 89	51	MV	E	No
23	Vaginal	16, 62, 81	16, 62, 81	16, 62	MV	O, G, E	Yes
24	Vaginal	34, 53, 89	66, 84, 89	84	-	E	Yes
25	Vaginal	51, 84	51	-	51	O	Yes

*O=Oral mucosa, P=Pharyngeal mucosa, G= Genital mucosa, E=Eye mucosa

MV= missed visit - : no HPV DNA detected

Table 3: Association between the mode of delivery and HPV detection in infants

Exposure	n	Cases of HPV in infants n (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Caesarean section	81	3 (3.7)	1	1 ^A
Vaginal delivery	201	22 (10.9)	3.20 (0.93-10.99)	3.63 (1.03-12.82)
Elective caesarean section (intact membranes)	38	1 (2.6)	1	1 ^B
Caesarean section after rupture of membranes	43	2 (4.7)	1.80 (0.16-20.73)	1.31 (0.10-17.76)
Vaginal delivery	201	22 (10.9)	4.55 (0.59-34.80)	4.14 (0.46-38.99)
Time between rupture of membranes and birth	240*	24 (10.0)	1.00 (0.97-1.02)	- ^C

OR : odds ratio CI: confidence interval

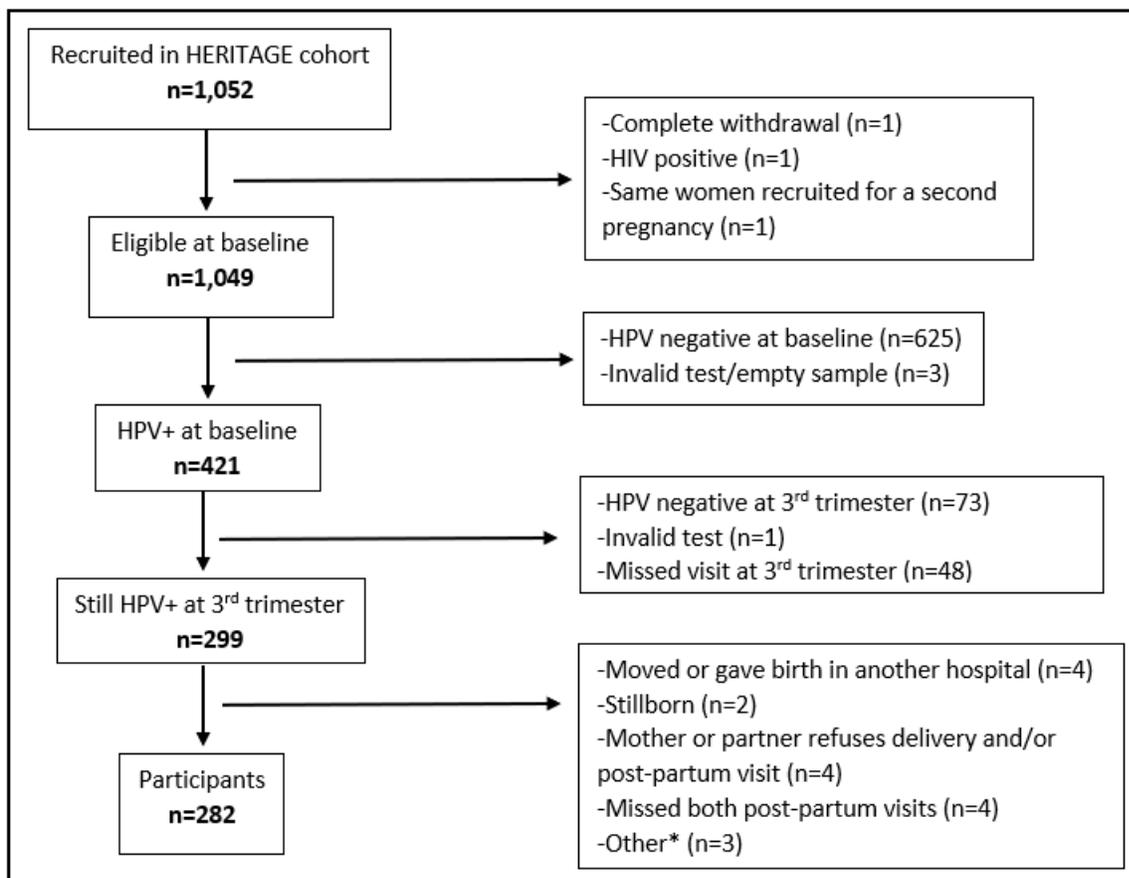
*: 38 women who did not rupture their membranes and 4 women with missing data on membrane rupture were excluded (n=240). 1/25 HPV positive infant was excluded from this analysis since the baby was born by elective caesarean section (intact membranes).

^A Adjusted for age, ethnicity and smoking status

^B Adjusted for age, ethnicity, gestational age at delivery, parity, smoking status, household income, university education and new sexual partner

^C: No variable was found to have a confounding effect

Figure 1: Study flow diagram



HPV : Human Papillomavirus HIV : human immunodeficiency viruses

* : termination of pregnancy (n=1), baby needs special follow-up (n=1), too much stress for the baby (n=1)

Chapitre 5 : Discussion

5.1 Retour sur les résultats

Dans cette étude, 282 femmes ayant eu un résultat positif au test VPH au premier et troisième trimestres de grossesse ont été suivies jusqu'à l'accouchement, et leur bébé jusqu'à 3 mois post-partum. La transmission verticale du VPH est survenue chez 25 des 282 bébés (proportion de transmission : 8,9%, IC 95%: 5,8%-12,8%), soit des proportions de transmission respectives de 10,9% (IC 95%: 7,0%-16,1%) et 3,7% (IC 95%: 0,8%-10,4%) pour les accouchements vaginaux et les césariennes. Cette proportion de transmission globale est relativement faible en comparaison avec d'autres études sur le sujet (12, 13, 16-18, 20, 33, 82). Dans les études où l'analyse a été restreinte aux femmes positives au VPH durant la grossesse, on retrouve des proportions de transmission se situant entre 3% et 79%, avec une moyenne de 28% (12, 13, 15-17, 26, 33, 82-85, 89, 110, 116, 117). Cette variabilité pourrait être due notamment aux méthodes de collecte d'échantillons très hétérogènes chez les femmes et les bébés, à une contamination des échantillons, ou aux méthodes de détection et génotypage du VPH variées. Nous ne saurions expliquer avec certitude ce qui a entraîné une transmission verticale plutôt faible dans notre étude. Le décalage du prélèvement chez les bébés au moins 36 heures après la naissance pourrait avoir permis d'éviter la contamination par les cellules de la mère, et ainsi mieux refléter la réelle transmission. Aussi, on remarque que les études plus récentes rapportent dans l'ensemble des probabilités de transmission verticale plus faibles (12-16) (voir l'annexe 1), ce qui pourrait être attribué à de meilleures pratiques médicales ou en laboratoire, réduisant les risques de contamination des échantillons.

Parmi les paires mère-enfant où est survenue une transmission verticale dans notre étude, 21 paires (84%) se sont révélées concordantes quant au génotype détecté. La proportion de transmission lorsque restreint aux paires concordantes était de 7,4% (IC 95% : 4,67%-11,16%), ce qui est également inférieur à ce que l'on retrouve dans la littérature. La méta-analyse par Chatzistamatiou et al (105) a montré une transmission globale de 24,6% (IC 95% : 20,5%-29,9%) chez les paires concordantes parmi les huit études incluses. Il est à noter que dans notre étude, tous les bébés positifs au VPH qui sont nés par césarienne (n=3) avaient un génotype non-concordant

avec ceux détectés chez leur mère durant la grossesse. Il est possible que la discordance entre les types détectés chez la mère et le bébé s'explique car nous n'avons pas détecté le génotype chez la mère ni au premier ni au troisième trimestre. Une transmission horizontale dans les premières heures de vie est peu probable, mais également possible. Une autre hypothèse possible est que le VPH aurait pu se lier au sperme et que la transmission soit donc survenue à la fécondation (97).

Dans notre étude, l'accouchement vaginal a été significativement associé au risque de transmission verticale du VPH (OR ajusté : 3,63. IC 95% : 1,03-12,82) en comparaison avec l'accouchement par césarienne. Nos résultats concordent avec ceux d'une méta-analyse par Medeiros et al (88), qui ont trouvé un risque relatif combiné de transmission significativement plus élevé après un accouchement vaginal, en comparaison avec la césarienne (RR : 1,8, IC 95% : 1,34-2,43).

Le risque de transmission du VPH lors d'un accouchement vaginal n'a pas été significativement plus élevé lorsque comparé avec la césarienne avec membranes intactes (OR ajusté : 4,14. IC 95% : 0,46-38,99). On remarque toutefois un rapport de cotes élevé, suggérant qu'une plus grande puissance statistique permettrait peut-être de détecter une association cliniquement pertinente. En comparant l'accouchement par césarienne après rupture des membranes et l'accouchement par césarienne avec membranes intactes, le risque de transmission du VPH n'était pas significativement plus élevé (OR ajusté : 1,31, IC 95% : 0,10-17,76). Par ailleurs, aucune association n'a été trouvée entre la durée écoulée entre la rupture des membranes et la naissance et le risque de transmission verticale (OR : 1,00, IC 95% : 0,97-1,02). Pourtant, Tenti et al (17) ont trouvé que la durée écoulée entre la rupture des membranes et la naissance était un facteur important dans le risque de transmission verticale du VPH (variable à deux catégories, ≤ 2 heures ou > 2 heures, $p=0,009$). Il est cependant possible que Tenti et al (17) aient trouvé une association significative puisqu'ils ont inclus dans leur analyse les femmes qui ont eu une césarienne avec membranes intactes. Ces femmes ont été exclues dans notre analyse ($n=38$). En accord avec nos résultats, Park et al (13) ont conclu qu'il n'y avait aucune association entre la détection du VPH chez les enfants et la durée du travail ($p=0,64$) ni la rupture prématurée des membranes ($p=0,999$).

Certains chercheurs mentionnent que la transmission verticale pourrait survenir lors du passage dans le canal vaginal, mais aussi par une infection ascendante après la rupture prématurée

des membranes (13, 15, 88, 118). Nous avons donc réalisé des analyses de sensibilité pour évaluer l'impact de différentes catégorisations de la variable de durée de rupture des membranes sur le risque de transmission du VPH. Puisqu'il n'existe, à notre connaissance, qu'une seule étude portant sur la durée de rupture des membranes et le risque de transmission verticale du VPH (17), il est impossible de savoir si l'impact potentiel de cette variable surviendrait selon un effet de seuil, ou plutôt selon un modèle linéaire. Nous avons donc analysé un total de 20 différentes catégorisations de cette variable, décidées arbitrairement, afin d'observer une possible tendance et de tester différents seuils. Les données descriptives sur les durées de rupture des membranes sont présentées au tableau 4. Certaines analyses de sensibilité sur différentes catégorisations sélectionnées sont présentées au tableau 5. Toutes les catégorisations ont mené à des résultats similaires et non statistiquement significatifs (valeurs $p > 0,05$). Nous avons également imputé la valeur médiane de durée de rupture des membranes pour les accouchements vaginaux (5,03 heures) aux quatre femmes avec accouchements vaginaux pour lesquelles la donnée était manquante, afin d'inclure ces femmes dans l'analyse. Aucun modèle n'a montré une association entre la durée de rupture des membranes et la transmission verticale.

Tableau 4: Durée entre la rupture des membranes et l'accouchement chez les 240 femmes incluses dans l'analyse

	Accouchements vaginaux (n=197)	Césariennes avec rupture des membranes (n=43)	Toutes les participantes (n=240)
	Durée (heures)		
Étendue	0,03 - 130,89	0,96 - 471,61	0,03 - 471,61
Moyenne (écart-type)	8,01 (11,48)	27,26 (71,23)	11,5 (32,47)
Médiane (EI)	5,03 (8,85)	14,02 (15,87)	6,1 (10,45)

EI : Écart interquartile

Tableau 5: Analyses de sensibilité : impact des différentes catégorisations de la variable de durée de rupture des membranes sur l'OR brut chez les 240 femmes avec données de rupture disponibles

	Catégorisation (heures)	n	OR brut (IC 95%)
Modèle 1	0-2	47	Référent
	2-4	41	0,85 (0,18-4,04)
	4+	152	1,35 (0,43-4,24)
Modèle 2	0-4	88	Référent
	4-8	55	1,16 (0,35-3,84)
	8+	97	1,63 (0,61-4,36)
Modèle 3	0-5	104	Référent
	5-10	57	2,26 (0,78-6,60)
	10+	79	1,78 (0,63-5,01)
Modèle 4	0-6	119	Référent
	6-12	57	2,29 (0,86-6,13)
	12+	64	1,26 (0,43-3,73)
Modèle 5	0-3	68	Référent
	3-6	51	1,74 (0,44-6,83)
	6-9	36	2,58 (0,65-10,29)
	9+	85	2,13 (0,64-7,13)

OR : odds ratio; IC : Intervalles de confiance

5.2 Forces de l'étude

5.2.1 Détection chez les bébés

Une des forces de notre étude réside dans la prise d'échantillon à plusieurs sites (bouche, gorge, yeux, région génitale) chez les bébés. Pour 20 enfants (80%), l'ADN du VPH a été détecté dans un seul site, dont sept dans la muqueuse des yeux, cinq dans la région génitale, sept dans la muqueuse de la bouche et un dans la muqueuse de la gorge. Dans plusieurs études, la détection par frottis à un seul site pourrait donc avoir nettement sous-estimé la proportion de transmission (12, 13, 16, 17, 19, 20, 83, 86).

À l'inverse, dans certaines études, la proportion de transmission aurait pu être surestimée en raison d'un prélèvement bébé immédiatement après la naissance qui aurait pu être contaminé par les cellules de la mère provenant de l'accouchement (12, 13, 15, 17, 20, 83). Le décalage du premier prélèvement bébé entre 36 et 48 heures après la naissance dans notre étude a permis de réduire les risques de contamination des échantillons.

5.2.2 Prélèvement vaginal auto-collecté

Une autre force de notre étude réside dans le caractère auto-collecté du prélèvement vaginal, qui est tout aussi fiable qu'un prélèvement cervical par un clinicien pour les tests VPH (119, 120). L'auto-prélèvement vaginal est une méthode moins invasive qu'un prélèvement par un clinicien et est plus approprié pour une étude sur la transmission verticale puisqu'il permet l'échantillonnage de tout le canal vaginal plutôt qu'uniquement le col de l'utérus. Nous estimons aussi que les femmes étaient plus enclines à participer à l'étude puisqu'il s'agissait d'un auto-prélèvement.

5.2.3 Taille d'échantillon

La grande taille d'échantillon constitue une autre force de notre étude. Un total de 282 femmes positives au VPH ont été incluses dans l'analyse. On retrouve entre 16 (19) et 99 (14) femmes positives au VPH dans les différentes études sur le sujet (voir annexe I pour la revue des études). Notre taille d'échantillon a augmenté la puissance statistique, en comparaison avec les précédentes études. D'ailleurs, dans la présente étude, nous avons restreint l'échantillon aux femmes positives au VPH durant le premier et le troisième trimestre de grossesse. Plusieurs études ont étudié la transmission verticale en regroupant des femmes positives et des femmes négatives au VPH durant la grossesse, or la transmission verticale évaluée avec l'inclusion de femmes négatives au VPH sous-estimerait la vraie valeur du paramètre.

5.2.4 Autres forces

Une autre grande force de notre étude est le peu de données manquantes au sein de la cohorte HERITAGE (voir la sous-section 5.5.4). Enfin, l'utilisation du test Linear Array™ pour la détection et le génotypage du VPH a favorisé une bonne classification, puisque ce test a une sensibilité et une spécificité très élevées (121).

5.3 Limites

Dans notre étude, nous avons considéré la détection d'ADN du VPH à trois mois comme une transmission périnatale, puisqu'il est possible de ne simplement pas avoir détecté l'ADN du VPH chez le bébé à la naissance alors qu'il était présent. Il est impossible de confirmer si, chez les bébés uniquement positifs au VPH à trois mois (n=4), il s'agit bien d'une transmission verticale ou plutôt d'une nouvelle infection transmise horizontalement. Cela constitue une limite de notre méthodologie.

Une autre limite à notre étude est l'attrition de l'échantillon. Dans cette étude, l'attrition a surtout été notée entre le premier trimestre et le troisième trimestre de grossesse, où 13,8% des femmes positives au VPH au recrutement et toujours éligibles à la seconde visite ont été perdues de vue. Il n'y a pas raison de croire que l'attrition ait été différentielle et ait induit de biais, or la perte au suivi a limité la puissance statistique de l'étude. Certaines analyses n'ont pas pu être complétées (par exemple, analyse de transmission spécifique aux génotypes 16 et 18 ou 6 et 11) et une plus grande taille d'échantillon aurait potentiellement permis ces analyses.

5.4 Biais

5.4.1 Biais de confusion

Le potentiel biais de confusion est toujours présent dans les études observationnelles. Afin d'éviter une telle confusion, nous avons ajusté nos analyses statistiques pour les variables de confusion identifiées à un seuil de changement de 3% du risque relatif de chaque analyse brute. Il est toujours possible qu'il subsiste de la confusion résiduelle.

5.4.2 Biais de sélection

La proportion de participation au recrutement était élevée (80,7%). Considérant que ni l'exposition ni l'issue n'étaient survenues au moment du recrutement, il n'y a pas raison de croire qu'il y ait eu un biais de sélection. Par ailleurs, il n'y a pas lieu de croire que les pertes au suivi aient été différentielles.

5.4.3 Biais d'information

Les données collectées par les questionnaires au recrutement et à l'accouchement ont fait appel à la mémoire des femmes et pourrait avoir été affectées par le biais de rappel (fréquence de consommation de tabac, âge aux premières relations sexuelles, nombre de partenaires sexuels à vie, etc.). La désirabilité sociale pourrait aussi avoir impacté les données, notamment en ce qui concerne les questions du comportement sexuel et de consommation de drogues et d'alcool. Toutefois, l'exposition et l'issue de cette étude ont été mesurées objectivement et indépendamment. Par ailleurs, les variables analysées pour la confusion tel l'âge, l'âge gestationnel à l'accouchement ou la parité, sont peu sujettes aux biais.

Les erreurs de mesures sont peu probables, mais possibles, concernant le statut VPH. Une étude ayant évalué la sensibilité et la spécificité du test VPH Linear Array^{MC} a noté d'excellents résultats, soit une sensibilité entre 97.6% et 100% et une spécificité entre 91.7% et 94.3% (121). Il y a toute même une possibilité d'erreur de mesures non différentielle qui pourrait induire une sous-estimation du risque relatif.

Finalement, chez les enfants, une attrition a été notée entre la visite à la naissance et la visite à trois mois. En effet, seulement 169 des 282 naissances (59,9%) ont complété la visite à trois mois. La proportion de transmission du VPH pourrait avoir été sous-estimée en raison de cette attrition.

5.4.4 Données manquantes

Seulement une variable d'exposition, soit la durée entre la rupture et membranes et la naissance, était affectée par des données manquantes. Pour quatre femmes qui ont rompu leurs membranes (4/244 1,6%), les quatre ayant donné naissance par accouchement vaginal, l'heure de rupture de membranes était inconnue. Ces femmes ont été exclues de la troisième série d'analyses statistiques. Afin d'estimer l'impact de ces quatre données manquantes, une analyse supplémentaire a été réalisée avec des données imputées. Nous avons imputé pour les quatre femmes la durée médiane des 197 autres accouchements vaginaux. Les OR et intervalles de confiance des deux analyses étaient très similaires.

En ce qui concerne les variables issues du questionnaire au recrutement et incluses dans la table 1 du manuscrit (voir table 1, page 47), trois d'entre elles présentaient des données manquantes: le revenu familial annuel, la vaccination contre le VPH et la parité. Les données manquantes pour le revenu familial annuel représentent moins de 5% de l'échantillon d'étude. Une

catégorie « manquant » a été créée afin de les inclure dans les analyses. La variable de vaccination contre le VPH, dont la proportion de données manquantes s'élevait à 6,4%, était présentée à des fins de description de l'échantillon uniquement. Puisque toutes les femmes sélectionnées dans l'étude étaient positives au VPH au recrutement, il n'était pas pertinent d'étudier l'impact de la vaccination. Enfin, 23 données étaient manquantes pour la variable de parité (8,2%). Une catégorie « manquant » a été créée pour inclure ces femmes dans l'analyse. Les données manquantes pour cette variable pourraient ne pas être aléatoire; les caractéristiques sociodémographiques de la cohorte indiquent que ces 23 femmes sont en moyenne plus jeunes, moins éduquées, ont un revenu familial plus faible et ont une proportion de césariennes plus basse que le reste de la cohorte. Une imputation avec la donnée modale (nullipare) a également été tentée et n'a pas affecté les résultats.

5.5 Validité externe

Le recrutement a eu lieu dans des centres hospitaliers universitaires qui offrent des services spécialisés en médecine fœto-maternelle et accueillent les femmes enceintes pour qui les grossesses ont été jugées à risque, en plus d'offrir des suivis de grossesse aux femmes à risque moyen. Les femmes recrutées pourraient potentiellement ne pas être représentatives de la population générale puisque la prévalence d'une infection et les complications de grossesse pourraient être plus élevées chez les femmes étant suivies en centre universitaire.

Chapitre 6 : Conclusion

L'accouchement par césarienne a été associé à un risque significativement plus faible de transmission du VPH chez les bébés. La transmission verticale du VPH surviendrait principalement lors du passage dans le canal vaginal, puisque très peu d'enfants nés par césarienne ont été infectés au VPH. Puisque la rupture des membranes avant la césarienne et la durée entre la rupture des membranes et la naissance n'ont pas été associées à un risque de transmission du VPH plus élevé, nos résultats suggèrent que la transmission par infection ascendante après rupture des membranes est moins probable.

Toutefois, ces résultats ne devraient pas être décisifs en termes de pratique obstétricale et ne suggèrent pas de tester systématiquement les femmes enceintes pour le VPH et de recourir à la césarienne chez les femmes ayant une infection au VPH. Le risque associé à la césarienne devrait être comparé au bénéfice attendu avant de considérer cette mesure préventive, sachant notamment que presque toutes les infections au VPH chez les bébés guérissent dans les 24 mois (28, 78). Le suivi jusqu'à deux ans des enfants de la cohorte HERITAGE permettra de mesurer la persistance des infections acquise durant la période périnatale et de mieux comprendre la pertinence clinique du dépistage du VPH chez les nouveau-nés.

Cette étude a permis de mieux comprendre l'épidémiologie du VPH et de sa transmission. Des études portant spécifiquement sur les VPH 6 et 11, les géotypes liés à la morbidité chez les enfants, sont nécessaires afin d'approfondir notre compréhension des risques liés au VPH durant l'enfance. Considérant les connaissances actuelles sur les vaccins protégeant contre le VPH (protégeant entre autres contre les géotypes 6 et 11) (28, 122, 123), il est raisonnable de croire que la vaccination universelle entraînera une diminution des risques de transmission verticale de ces géotypes dans les cohortes de femmes enceintes vaccinées et, ainsi, permettra d'espérer une diminution des maladies cliniques reliées au VPH chez l'enfant.

Références

1. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2007;7(7):453-9.
2. Santé et services sociaux Québec. Description des maladies évitables par la vaccination: Infections par les virus du papillome humain [mis à jour 05/2019]. Disponible: <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-description-des-maladies-evitables-par-la-vaccination/infections-par-les-virus-du-papillome-humain/>.
3. World health organization. Immunization, Vaccines and Biologicals: Human papillomavirus (HPV) 2018 [mis à jour 03/2018]. Disponible: <https://www.who.int/immunization/diseases/hpv/en/>.
4. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:1-10.
5. Ouhoummane N. Les infections au virus du papillome humain (VPH) et le portrait des cancers associés à ces infections au Québec : rapport de recherche. 2013. [Disponible: http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1709_InfecVPHPortrCancersAssolInfecQc.pdf].
6. Rabah R, Lancaster WD, Thomas R, Gregoire L. Human Papillomavirus-11-associated Recurrent Respiratory Papillomatosis is more Aggressive than Human Papillomavirus-6-associated Disease. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2001;4(1):68-72.
7. Bzhalava D, Eklund C, Dillner J. International standardization and classification of human papillomavirus types. *Virology*. 2015;476:341-4.
8. Bzhalava D, Guan P, Franceschi S, Dillner J, Clifford G. A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types. *Virology*. 2013;445(1):224-31.
9. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *The Lancet Oncology*. 2009;10(4):321-2.
10. LaCour DE, Trimble C. Human papillomavirus in infants: transmission, prevalence, and persistence. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2012;25(2):93-7.
11. Syrjänen S, Puranen M. Human Papillomavirus Infections in Children: the Potential Role of Maternal Transmission. *Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists*. 2000;11:259-74.
12. Hahn HS, Kee MK, Kim HJ, Kim MY, Kang YS, Park JS, et al. Distribution of maternal and infant human papillomavirus: risk factors associated with vertical transmission. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2013;169(2):202-6.
13. Park H, Lee SW, Lee IH, Ryu HM, Cho AR, Kang YS, et al. Rate of vertical transmission of human papillomavirus from mothers to infants: relationship between infection rate and mode of delivery. *Virology journal*. 2012;9:80.
14. Smith EM, Parker MA, Rubenstein LM, Haugen TH, Hamsikova E, Turek LP. Evidence for vertical transmission of HPV from mothers to infants. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 2010;2010:326369.
15. Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo KP. Transplacental transmission of Human Papillomavirus. *Virology journal*. 2008;5:106.
16. Bandyopadhyay S, Sen S, Majumdar L, Chatterjee R. Human papillomavirus infection among Indian mothers and their infants. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2003;4(3):179-84.
17. Tenti P, Zappatore R, Migliora P, Spinillo A, Belloni C, Carnevali L. Perinatal transmission of human papillomavirus from gravidas with latent infections. *Obstetrics and gynecology*. 1999;93(4):475-9.

18. Tseng CJ, Liang CC, Soong YK, Pao CC. Perinatal transmission of human papillomavirus in infants: relationship between infection rate and mode of delivery. *Obstetrics and gynecology*. 1998;91(1):92-6.
19. Xu S, Liu L, Lu S, Ren S. Clinical observation on vertical transmission of human papillomavirus. *Chin Med Sci J*. 1998;13(1):29-31.
20. Puranen MH, Yliskoski MH, Saarikoski SV, Syrjänen KJ, Syrjänen SM. Exposure of an infant to cervical human papillomavirus infection of the mother is common. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1997;176(5):1039-45.
21. Rodier C, Lapointe A, Coutlée F, Mayrand M-H, Bouron-Dal Soglio D, Roger M, et al. Juvenile respiratory papillomatosis: Risk factors for severity. *Journal of medical virology*. 2013;85:1447-58.
22. Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 2006;2006 Suppl:40470.
23. Akom E, Venne S. L'infection au virus du papillome humain (VPH): Recension des écrits et consultation d'experts dans une perspective de santé publique: Ampleur et nature du problème, explorations des avenues de prévention de ces infections et de leurs complications. Montréal: Institut national de santé publique Québec; 2005. Disponible: https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/179_InfectionVPH.pdf.
24. Skoulakis A, Fountas S, Mantzana-Peteinelli M, Pantelidi K, Petinaki E. Prevalence of human papillomavirus and subtype distribution in male partners of women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN): a systematic review. *BMC infectious diseases*. 2019;19(1):192-.
25. Watson RA. Human Papillomavirus: Confronting the Epidemic-A Urologist's Perspective. *Rev Urol*. 2005;7(3):135-44.
26. Koskimaa HM, Waterboer T, Pawlita M, Grenman S, Syrjanen K, Syrjanen S. Human papillomavirus genotypes present in the oral mucosa of newborns and their concordance with maternal cervical human papillomavirus genotypes. *The Journal of pediatrics*. 2012;160(5):837-43.
27. World health organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer 2019 [Disponible: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)].
28. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalence of HPV Infection Among Females in the United States. *JAMA*. 2007;297(8):813-9.
29. Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, Burchell AN, de Sanjose S, Kjaer SK, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine*. 2008;26 Suppl 10(0 10):K17-K28.
30. Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee J-H, et al. The human papillomavirus infection in men study: human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2008;17(8):2036-43.
31. Liu P, Xu L, Sun Y, Wang Z. The prevalence and risk of human papillomavirus infection in pregnant women. *Epidemiology and Infection*. 2014;142(8):1567-78.
32. Weinberg ED. Pregnancy-Associated Depression of Cell-Mediated Immunity. *Reviews of Infectious Diseases*. 1984;6(6):814-31.
33. Jach R, Galarowicz B, Huras H, Pawlik D, Basta T, Streb J, et al. Vertical transmission of HPV in pregnancy. A prospective clinical study of HPV-positive pregnant women. *Ginekologia polska*. 2014;85(9):672-6.
34. Trottier H, Burchell AN. Epidemiology of mucosal human papillomavirus infection and associated diseases. *Public health genomics*. 2009;12(5-6):291-307.
35. Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006;24:S52-S61.
36. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *The New England journal of medicine*. 1998;338(7):423-8.

37. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau M-C, Désy M, et al. Epidemiology of Acquisition and Clearance of Cervical Human Papillomavirus Infection in Women from a High-Risk Area for Cervical Cancer. *The Journal of infectious diseases*. 1999;180(5):1415-23.
38. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet (London, England)*. 2001;357(9271):1831-6.
39. Ahdieh L, Klein RS, Burk R, Cu-Uvin S, Schuman P, Duerr A, et al. Prevalence, Incidence, and Type-Specific Persistence of Human Papillomavirus in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive and HIV-Negative Women. *The Journal of infectious diseases*. 2001;184(6):682-90.
40. Winer RL, Lee SK, 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*. 2003;157(3):218-26.
41. Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, et al. The Natural History of Type-specific Human Papillomavirus Infections in Female University Students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12(6):485-90.
42. Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJC, Ronderos M, et al. Incidence, Duration, and Determinants of Cervical Human Papillomavirus Infection in a Cohort of Colombian Women with Normal Cytological Results. *The Journal of infectious diseases*. 2004;190(12):2077-87.
43. Trottier H, Mahmud S, Prado JC, Sobrinho JS, Costa MC, Rohan TE, et al. Type-specific duration of human papillomavirus infection: implications for human papillomavirus screening and vaccination. *The Journal of infectious diseases*. 2008;197(10):1436-47.
44. Syrjänen S, Shabalova I, Petrovichev N, Kozachenko V, Zakharova T, Pajanidi J, et al. Factors predicting persistence of high-risk human papillomavirus (HPV) infections in women prospectively followed-up in three New Independent States (NIS) of the former Soviet Union. *European journal of gynaecological oncology*. 2005;26(5):491-8.
45. Chen J, Gopala K, Puthatta A, Struyf F, Rosillon D. Prevalence and Incidence of Human Papillomavirus (HPV) Infection Before and After Pregnancy: Pooled Analysis of the Control Arms of Efficacy Trials of HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine. *Open Forum Infectious Diseases*. 2019;6(12).
46. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of clinical pathology*. 2002;55(4):244-65.
47. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(7):513-7.
48. Syrjanen S, Shabalova I, Petrovichev N, Podistov J, Ivanchenko O, Zakharenko S, et al. Age-specific incidence and clearance of high-risk human papillomavirus infections in women in the former Soviet Union. *International journal of STD & AIDS*. 2005;16(3):217-23.
49. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *Journal of Clinical Virology*. 2005;32:16-24.
50. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki A-B, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive Control of Human Papillomavirus Infections and Related Diseases. *Vaccine*. 2013;31:H1-H31.
51. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *International journal of cancer*. 2017;141(4):664-70.
52. Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer. Statistiques canadiennes sur le cancer 2019. 2019. Disponible: <https://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/publications/Canadian%20Cancer%20Statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2019-FR.pdf>.
53. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *International journal of cancer*. 2011;128(4):927-35.

54. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet Oncology*. 2010;11(11):1048-56.
55. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(2):467-75.
56. Kaliki S, Arepalli S, Shields CL, Klein K, Sun H, Hysenj E, et al. Conjunctival Papilloma: Features and Outcomes Based on Age at Initial Examination. *JAMA Ophthalmology*. 2013;131(5):585-93.
57. Hon-Vu Q, Duong CNB, John Davis Akkara, Paul O. Phelps and Shubhra Goel. Conjunctival Papilloma 2019 [mis à jour 06/2020]. Disponible: https://eyewiki.aao.org/Conjunctival_Papilloma.
58. Huang YM, Huang YY, Yang HY, Tsai CC, Yu WK, Kao SC, et al. Conjunctival papilloma: Clinical features, outcome, and factors related to recurrence. *Taiwan journal of ophthalmology*. 2018;8(1):15-8.
59. Egbert JE, Kersten RC. Female genital tract papillomavirus in conjunctival papillomas of infancy. *American journal of ophthalmology*. 1997;123(4):551-2.
60. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC infectious diseases*. 2013;13:39.
61. Maliki O, Nouri H, Ziad T, Rochdi Y, Aderdour L, Raji A. La papillomatose laryngée de l'enfant : aspects épidémiologiques, thérapeutiques et évolutifs. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 2012;25:237-41.
62. Larson DA, Derkay CS. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2010;118(6-7):450-4.
63. Venkatesan NN, Pine HS, Underbrink MP. Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2012;45(3):671-94.
64. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah KV. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstetrics and gynecology*. 2003;101(4):645-52.
65. Salvadori MI. Le vaccin contre le virus du papillome humain chez les enfants et les adolescents. *Paediatr Child Health*. 2018;23(4):266-70.
66. Stern PL, van der Burg SH, Hampson IN, Broker TR, Fiander A, Lacey CJ, et al. Therapy of human papillomavirus-related disease. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5(0 5):F71-F82.
67. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Comparaison des stratégies de dépistage du cancer du col de l'utérus avec le test de détection des virus du papillome humain (test VPH) ou la cytologie gynécologique (test Pap). Québec, Qc: INESSS; 2017. p. 58.
68. Abreu ALP, Souza RP, Gimenes F, Consolaro MEL. A review of methods for detect human Papillomavirus infection. *Virology journal*. 2012;9:262.
69. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human Papillomaviruses (HPV) Infection. 1. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2007.
70. Coutlée F, et collaborateurs. Guide de pratique pour les analyses de laboratoire en lien avec les ITSS: détection du virus du papillome humain à haut risque. 2013. Disponible: https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/documents/itss/detection_des_virus_du_vph_a_haut_risque.pdf.
71. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F24-33.
72. Burchell AN, Richardson H, Mahmud SM, Trottier H, Tellier PP, Hanley J, et al. Modeling the Sexual Transmissibility of Human Papillomavirus Infection using Stochastic Computer Simulation and Empirical Data from a Cohort Study of Young Women in Montreal, Canada. *American Journal of Epidemiology*. 2006;163(6):534-43.

73. Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R, Sewankambo NK, Serwadda D, Wabwire-Mangen F, et al. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet (London, England)*. 2001;357(9263):1149-53.
74. Burchell AN, Tellier P-P, Hanley J, Coutlée F, Franco EL. Human Papillomavirus Infections Among Couples in New Sexual Relationships. *Epidemiology*. 2010;21(1):31-7.
75. Oriel JD. Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis*. 1971;47(1):1-13.
76. Pao CC, Tsai PL, Chang YL, Hsieh TT, Jin JY. Possible non-sexual transmission of genital human papillomavirus infections in young women. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1993;12(3):221-3.
77. Tay SK, Ho TH, Lim-Tan SK. Is genital human papillomavirus infection always sexually transmitted? *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 1990;30(3):240-2.
78. Sabeena S, Bhat P, Kamath V, Arunkumar G. Possible non-sexual modes of transmission of human papilloma virus. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2017;43(3):429-35.
79. Hajek EF. Contribution to the Etiology of Laryngeal Papilloma in Children. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1956;70(3):166-8.
80. Sedlacek TV, Lindheim S, Eder C, Hasty L, Woodland M, Ludomirsky A, et al. Mechanism for human papillomavirus transmission at birth. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(1):55-9.
81. Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, Swarnavel S, Wang D, Haugen TH, et al. Human Papillomavirus Prevalence and Types in Newborns and Parents: Concordance and Modes of Transmission. *Sexually transmitted diseases*. 2004;31(1):57-62.
82. Castellsague X, Drudis T, Canadas MP, Gonce A, Ros R, Perez JM, et al. Human Papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain. *BMC infectious diseases*. 2009;9:74.
83. Lee SM, Park JS, Norwitz ER, Koo JN, Oh IH, Park JW, et al. Risk of vertical transmission of human papillomavirus throughout pregnancy: a prospective study. *PloS one*. 2013;8(6):e66368.
84. Pakarian F, Kaye J, Cason J, Kell B, Jewers R, Derias NW, et al. Cancer associated human papillomaviruses: perinatal transmission and persistence. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1994;101(6):514-7.
85. Watts HD, Koutsky LA, Holmes KK, Goldman D, Kuypers J, Kiviat NB, et al. Low risk of perinatal transmission of human papillomavirus: Results from a prospective cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1998;178(2):365-73.
86. Wang X, Zhu Q, Rao H. Maternal-fetal transmission of human papillomavirus. *Chin Med J*. 1998;111(8):726-7.
87. Smith EM, S. S, Ritchie JM, Wang D, Haugen TH, Turek LP. Prevalence of Human Papillomavirus in the Oral Cavity/Oropharynx in a Large Population of Children and Adolescents. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2007;26(9):836-40.
88. Medeiros LR, Ethur AB, Hilgert JB, Zanini RR, Berwanger O, Bozzetti MC, et al. Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review. *Cadernos de saude publica*. 2005;21(4):1006-15.
89. Rintala MAM, Grénman SE, Järvenkylä ME, Syrjänen KJ, Syrjänen SM. High-Risk Types of Human Papillomavirus (HPV) DNA in Oral and Genital Mucosa of Infants during Their First 3 Years of Life: Experience from the Finnish HPV Family Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41(12):1728-33.
90. Cason J, Kaye JN, Jewers RJ, Kambo PK, Bible JM, Kell B, et al. Perinatal infection and persistence of human papillomavirus types 16 and 18 in infants. *Journal of medical virology*. 1995;47(3):209-18.
91. Cason J, Rice P, Best JM. Transmission of cervical cancer-associated human papilloma viruses from mother to child. *Intervirology*. 1998;41(4-5):213-8.
92. Sarkola M, Rintala M, Grénman S, Syrjänen S. Human Papillomavirus DNA Detected in Breast Milk. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2008;27(6):557-8.

93. Mammas IN, Zaravinos A, Sourvinos G, Myriokefalitakis N, Theodoridou M, Spandidos DA. Can 'high-risk' human papillomaviruses (HPVs) be detected in human breast milk? *Acta paediatrica*. 2011;100(5):705-7.
94. Puranen M, Syrjänen K, Syrjänen S. Transmission of genital human papillomavirus infections is unlikely through the floor and seats of humid dwellings in countries of high-level hygiene. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 1996;28(3):243-6.
95. Ryndock EJ, Meyers C. A risk for non-sexual transmission of human papillomavirus? *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2014;12(10):1165-70.
96. Meyers J, Ryndock E, Conway MJ, Meyers C, Robison R. Susceptibility of high-risk human papillomavirus type 16 to clinical disinfectants. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;69(6):1546-50.
97. Syrjänen S. Current concepts on human papillomavirus infections in children. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2010;118(6-7):494-509.
98. Laprise C, Trottier H, Monnier P, Coutlée F, Mayrand M-H. Prevalence of human papillomaviruses in semen: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2013;29(4):640-51.
99. Jaworek H, Zborilova B, Koudelakova V, Brezinova J, Vrbkova J, Oborna I, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in oocyte donors and women treated for infertility: An observational laboratory-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2019;4:100068-.
100. Freitas AC, Mariz FC, Silva MAR, Jesus ALS. Human Papillomavirus Vertical Transmission: Review of Current Data. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;56(10):1451-6.
101. Armbruster-Moraes E, Ioshimoto LM, Leão E, Zugaib M. Presence of human papillomavirus DNA in amniotic fluids of pregnant women with cervical lesions. *Gynecologic oncology*. 1994;54(2):152-8.
102. Marcoux D, Nadeau K, McCuaig C, Powell J, Oligny LL. Pediatric Anogenital Warts: A 7-Year Review of Children Referred to a Tertiary-Care Hospital in Montreal, Canada. *Pediatric dermatology*. 2006;23(3):199-207.
103. Rogo KO, Nyansera PN. Congenital condylomata acuminata with meconium staining of amniotic fluid and fetal hydrocephalus: case report. *East African medical journal*. 1989;66(6):411-3.
104. Tang CK, Shermeta DW, Wood C. Congenital condylomata acuminata. *Am J Obstet Gynecol*. 1978;131(8):912-3.
105. Chatzistamatiou K, Sotiriadis A, Agorastos T. Effect of mode of delivery on vertical human papillomavirus transmission - A meta-analysis. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2016;36(1):10-4.
106. Shah K, Kashima H, Polk BF, Shah F, Abbey H, Abramson A. Rarity of cesarean delivery in cases of juvenile-onset respiratory papillomatosis. *Obstetrics and gynecology*. 1986;68(6):795-9.
107. Winer RL, Koutsky LA. Delivering reassurance to parents: perinatal human papillomavirus transmission is rare. *Sexually transmitted diseases*. 2004;31(1):63-4.
108. Mant C, Cason J., Rice P., Best J.M. Non-sexual transmission of cervical cancer-associated papillomaviruses: An update. *Papillomavirus Rep*. 2000; 11:1-5 pp.
109. Kaye JN, Cason J, Pakarian FB, Jewers RJ, Kell B, Bible J, et al. Viral load as a determinant for transmission of human papillomavirus type 16 from mother to child. *J Med Virol*. 1994;44(4):415-21.
110. Trottier H, Mayrand MH, Coutlee F, Monnier P, Laporte L, Niyibizi J, et al. Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: Design, methods and preliminary results of the HERITAGE study. *Papillomavirus research (Amsterdam, Netherlands)*. 2016;2:145-52.
111. Coutlée F, Rouleau D, Petignat P, Ghattas G, Kornegay JR, Schlag P, et al. Enhanced detection and typing of human papillomavirus (HPV) DNA in anogenital samples with PGM1 primers and the Linear array HPV genotyping test. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(6):1998-2006.

112. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *The New England journal of medicine*. 2003;348(6):518-27.
113. Greenland S, Daniel R, Pearce N. Outcome modelling strategies in epidemiology: traditional methods and basic alternatives. *International Journal of Epidemiology*. 2016;45(2):565-75.
114. Sarr EHM, Mayrand M-H, Coutlée F, Niyibizi J, Laporte L, Monnier P, et al. Exploration of the effect of human papillomavirus (HPV) vaccination in a cohort of pregnant women in Montreal, 2010-2016. *Heliyon*. 2019;5(8):e02150.
115. Zahreddine M, Mayrand M-H, Therrien C, Trevisan A, Dagenais C, Monnier P, et al. Antibodies to human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18: Vertical transmission and clearance in children up to two years of age. *EClinicalMedicine*. 2020;21.
116. Cason J, Kaye J, Pakarian F, Raju KS, Best JM. HPV-16 transmission. *The Lancet*. 1995;345(8943):197-8.
117. Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, Wang D, Turek LP, Haugen TH. HPV prevalence and concordance in the cervix and oral cavity of pregnant women. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 2004;12(2):45-56.
118. Rice PS, Cason J, Best JM, Banatvala JE. High risk genital papillomavirus infections are spread vertically. *Rev Med Virol*. 1999;9(1):15-21.
119. Karwalajtys T, Howard M, Sellors JW, Kaczorowski J. Vaginal self sampling versus physician cervical sampling for HPV among younger and older women. *Sex Transm Infect*. 2006;82(4):337-9.
120. Seo S-S, Song Y-S, Kim J-W, Park N-H, Kang S-B, Lee H-P. Good correlation of HPV DNA test between self-collected vaginal and clinician-collected cervical samples by the oligonucleotide microarray. *Gynecologic oncology*. 2006;102(1):67-73.
121. Xu L, Oštrbenk A, Poljak M, Arbyn M. Assessment of the Roche Linear Array HPV Genotyping Test within the VALGENT framework. *Journal of Clinical Virology*. 2018;98:37-42.
122. Yang DY, Bracken K. Update on the new 9-valent vaccine for human papillomavirus prevention. *Can Fam Physician*. 2016;62(5):399-402.
123. Dawar M, Deeks S, Dobson S. Human papillomavirus vaccines launch a new era in cervical cancer prevention. *Canadian Medical Association journal*. 2007;177(5):456-61.

ANNEXE 1 : Sommaire de la littérature sur l'impact du mode d'accouchement sur le risque de transmission verticale du VPH

Tableau 6: Sommaire de la littérature sur l'impact du mode d'accouchement sur le risque de transmission verticale du VPH

Auteur, année	Hahn, 2013 ¹	Park, 2012 ¹	Smith, 2010 ¹
Devis	Cohorte prospective	Cohorte prospective	Cohorte prospective
Objectif	Évaluer la proportion d'infection au VPH chez les femmes enceintes et leurs nouveau-nés et identifier les facteurs de risque associés à la transmission verticale	Déterminer la prévalence du VPH chez les femmes enceintes et la probabilité de transmission verticale durant la période périnatale	Étudier les facteurs de risque de transmission verticale du VPH avant la sortie de l'hôpital et évaluer la concordance des génotypes de VPH
Catégorisation des modes d'accouchement	Vaginal / Césarienne	Vaginal / Césarienne (PPROM exclues)	Vaginal / Césarienne
Mère: Site de prélèvement (moment)	Cellules cervicales (36 semaines de grossesse ou plus). Chez les mères VPH+, sang périphérique (avant l'accouchement) et placenta (immédiatement après l'accouchement).	Cellules cervicales (à plus de 36 semaines de grossesse)	Cellules cervicales et orales (3e trimestre de grossesse et immédiatement avant l'accouchement)
Bébé: Site de prélèvement (moment)	Sécrétions et muqueuse buccales, sang de cordon ombilical (immédiatement après la naissance)	Muqueuse de la bouche (immédiatement après la naissance)	Cellules buccales et génitales (au moins 24 heures après la naissance)
Test de détection et génotypage VPH	Test <i>real-time</i> PCR «SYBR Green I». Génotypage de 35 génotypes par puce ADN	Test Microarray (PCR avec hybridation sur puce ADN). Génotypage de 24 génotypes	PCR. Détection générique (non-génotypée) et génotypage de 19 génotypes
Mères VPH+	72/469 (15,4%)	55/291 (18,9%)	99/333 (29,7%)

Proportion de césariennes (A) dans l'étude (B) chez les mères VPH+	(A) 36,0% (B) 29,2%	(A) 33,7% (B) 25,5%	(A) 11,4% (B) 13,1%
Transmission verticale chez les bébés de mères (A) VPH+ (B) VPH-	(A) 15/72 (20,8%) (B) 0/397	(A) 10/55 (18,2%) (B) 0/236	(A) 3/99 (3,0%) (B) 2/234 (0,9%)
Transmission par type d'accouchement chez les mères VPH+	Césarienne: 1/21 (4,8%) Vaginal: 14/51 (27,5%)	Césarienne: 0/14 Vaginal: 10/41 (24,4%)	Césarienne: 0/13 Vaginal: 3/86 (3,5%)
Mesure d'association, type d'analyse, contrôle de la confusion	Le risque de transmission est significativement plus élevé suivant un accouchement vaginal (valeur $p=0,031$ (chi-carré)).	Le risque de transmission est significativement plus élevé suivant un accouchement vaginal. Valeur $p=0,05$ (chi-carré ou Fisher).	OR comparant la transmission par accouchement vaginal vs. césarienne: 1,1 (0,1-23,1) (régression logistique). Ajustement pour l'historique de VPH
Conclusions	La transmission verticale du VPH est associée à l'accouchement vaginal et à l'infection multiple chez la mère	Le risque de transmission verticale est plus faible chez les bébés nés par césarienne	Il n'y a pas d'association entre le mode d'accouchement et le risque de transmission verticale

Auteur, année	Rombaldi, 2008 ¹	Bandyopadhyay, 2003 ^{1,2}	Tenti, 1999 ^{1,2}
Devis	Cohorte prospective	Cohorte prospective	Cohorte prospective
Objectif	Étudier la transmission transplacentaire du VPH et identifier les facteurs épidémiologiques en cause dans l'infection au VPH chez la mère	Déterminer la prévalence du VPH chez les femmes enceintes et évaluer la portée de la transmission verticale du VPH chez les bébés	Évaluer le risque de transmission périnatale du VPH des mères avec une infection virale latente à la muqueuse oropharyngée de leur bébé
Catégorisation des modes d'accouchement	Vaginal / Vaginal avec forceps / Césarienne	Vaginal / Césarienne	Vaginal / Césarienne
Mère: Site de prélèvement (moment)	Cellules génitales - cervix, vagin, vulve, périnée - (au recrutement) et sang périphérique (immédiatement avant l'accouchement). Placenta côté maternel.	Cellules cervicales (au troisième trimestre, 10-15 jours avant l'accouchement)	Cellules cervicales (à l'admission pour accouchement, entre 36 et 39 semaines de grossesse)
Bébé: Site de prélèvement (moment)	Cellules buccales et corporelles, sang de cordon ombilical et aspirations nasopharyngées (dans les premières minutes de vie). Placenta côté fœtal.	Cellules buccales (1-4 jours de vie, avant la sortie de l'hôpital)	Aspirations nasopharyngées (à la naissance)
Test de détection et génotypage VPH	PCR multiplex et <i>nested multiplex</i> PCR (NMPCR) pour le génotypage de 18 génotypes	PCR générique et réamplification pour génotypage ciblé de 6 génotypes	Mères: PCR générique et réamplification pour génotypage ciblé de 5 génotypes + types non génotypés. Bébé de mères positives: PCR et Southern blot, génotypage des 5 mêmes génotypes
Mères VPH+	49/63 (77,8%)	38/135 (28,1%)	37/711 (5,2%)

Proportion de césariennes (A) dans l'étude (B) chez les mères VPH+	(A) - (B) 51,0%	(A) 56,3% (B) 71,1%	(A) 21,7% (B) 21,6%
Transmission verticale chez les bébés de mères (A) VPH+ (B) VPH-	(A) 11/49 (22,4%) (B) -	(A) 7/38 (18,4%) (B) 7/97 (7,2%)	(A) 11/37 (29,7%) (B) 0/674
Transmission par type d'accouchement chez les mères VPH+	Césarienne: 6/25 (24%) Vaginal: 5/23 (21,7%) Vaginal avec Forceps: 0/1	Césarienne: 5/27 (18,5%) Vaginal: 2/11 (18,2%)	Césarienne: 0/8 Vaginal: 11/29 (37,9%)
Mesure d'association, type d'analyse, contrôle de la confusion	<i>Aucune mesure d'association donnée sur le type d'accouchement et le risque de transmission</i>	OR césarienne: 1,63 (0,38-6,99). Compare les risques de transmission des mères VPH+ et des mères VPH- ayant accouché par césarienne. OR vaginal: 10,44 (0,63-329,12). Compare les risques de transmission des mères VPH+ et des mères VPH- ayant accouché vaginal.	Le risque de transmission est significativement plus élevé suivant un accouchement vaginal. Valeur p=0,04 (Test exact de Fisher)
Conclusions	<i>Pas de conclusions sur l'association entre le type d'accouchement et la détection de VPH chez les bébés puisque l'étude porte sur la transmission transplacentaire</i>	La césarienne ne protège pas contre la transmission périnatale du VPH	La durée écoulée entre la rupture des membranes et la naissance semble être un facteur critique dans le risque de transmission verticale du VPH

Auteur, année	Tseng, 1998 ^{1,2}	Xu, 1998 ²	Puranen, 1997 ^{1,2}
Devis	Cohorte prospective	Cohorte prospective	Cohorte prospective
Objectif	Déterminer la proportion de transmission verticale du VPH et évaluer la relation entre la transmission périnatale du VPH et le mode d'accouchement	Observer la possibilité d'une transmission verticale du VPH	Déterminer le potentiel d'exposition d'un nouveau-né à l'infection VPH du col de l'utérus de la mère
Catégorisation des modes d'accouchement	Vaginal / Césarienne sans rupture des membranes (Femmes avec membranes rompues ou en travail avant la césarienne exclues)	Vaginal / Césarienne	Vaginal / Césarienne
Mère: Site de prélèvement (moment)	Cellules cervicales et du fornix vaginal postérieur (entre 36 et 40 semaines de grossesse)	Cellules cervicales (au 3e trimestre, après l'admission pour accouchement et avant la rupture des membranes). Liquide amniotique chez 13 des 25 accouchements par césarienne (durant la césarienne)	Cellules cervicales (à l'accouchement, ± 2 jours)
Bébé: Site de prélèvement (moment)	Cellules buccales et génitales (3-4 jours de vie, avant la sortie de l'hôpital)	Sécrétions pharyngées (entre 12 et 48 heures vie)	Aspirations nasopharyngées (immédiatement après la naissance)
Test de détection et génotypage VPH	PCR, génotypage ciblé des génotypes 16 et 18	PCR, détection de 8 génotypes sans génotypage	1- PCR. 2- Hybridation par Southern blot. 3- Réamplification pour génotypage de 11 génotypes et détection non génotypés
Mères VPH+	68/301 (22,6%)	16/30 (53,3%)	42/105 (40,0%)

Proportion de césariennes (A) dans l'étude (B) chez les mères VPH+	(A) 46,8% (B) 48,5%	(A) 83,3% (B) 87,5%	(A) 25,7% (B) 26,2%
Transmission verticale chez les bébés de mères (A) VPH+ (B) VPH-	(A) 27/68 (39,7%) (B) <i>Bébés de femmes VPH- non-testés</i>	<i>Incohérence dans les données. On lit : (A) 9/16 (56,3%) (B) 1/14 (7,1%) mais ils disent avoir détecté de l'ADN du VPH chez 14 bébés, non pas 10. Les chiffres ne concordent pas</i>	(A) 32*/42 (76,2%) (B) 6/63 (9,5%)
Transmission par type d'accouchement chez les mères VPH+	Césarienne: 9/33 (27,3%) Vaginal: 18/35 (51,4%)	Césarienne: 7/14 (50%) Vaginal: 2/2 (100%)	Césarienne: 6/11 (54,5%) Vaginal: 26/31 (83,9%)
Mesure d'association, type d'analyse, contrôle de la confusion	Le risque de transmission est significativement plus élevé suivant un accouchement vaginal. Valeur p=0,042 (test du chi-carré et McNemar)	<i>Aucune mesure d'association donnée sur le type d'accouchement et le risque de transmission</i>	Pas de différence significative dans le risque d'infection chez le bébé en fonction du type d'accouchement. Valeur p=0,2
Conclusions	Les nouveau-nés sont moins à risque d'infection au VPH s'ils sont nés par césarienne, en comparaison avec l'accouchement vaginal	La césarienne n'a pas pu prévenir complètement la transmission verticale du VPH.	Les bébés sont exposés aux cellules cervicales infectées de la mère même lorsqu'elle ne présente aucun signe clinique de VPH. La transmission intra-placentaire doit aussi être prise en compte.

¹ : inclus dans la méta-analyse de Chatzistamatiou et al (105)

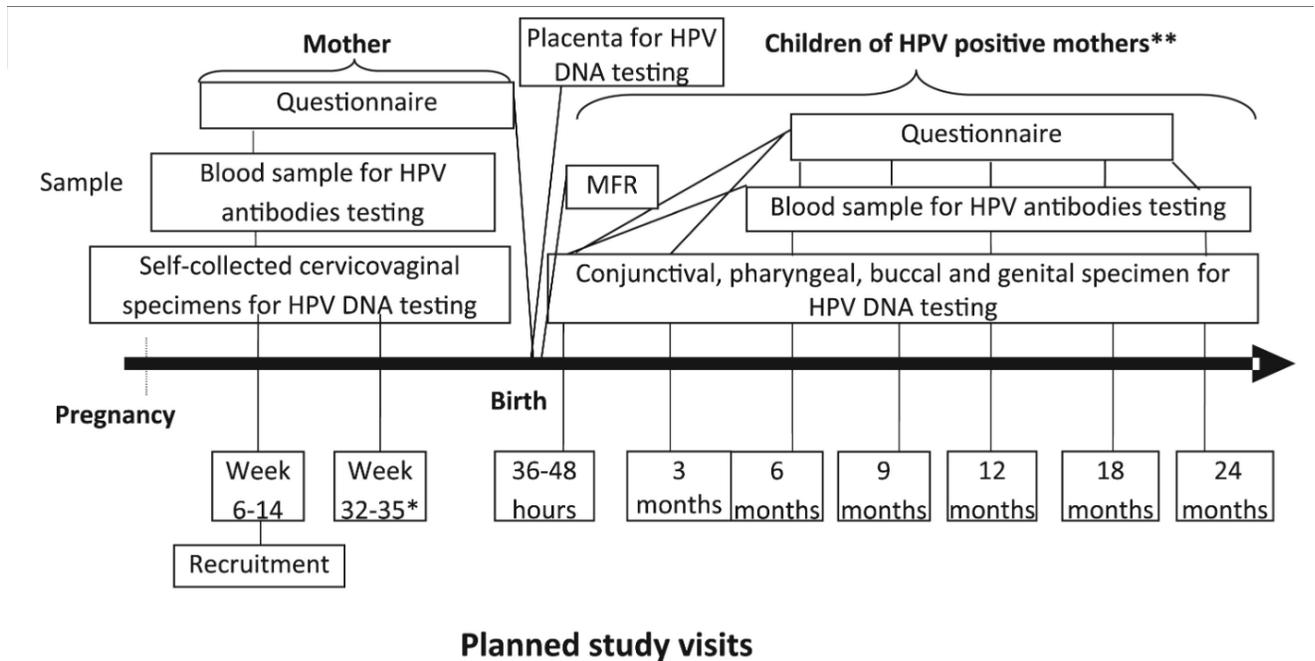
² : inclus dans la méta-analyse de Medeiros et al (88)

PPROM : Rupture prématurée des membranes avant terme (*preterm premature rupture of membranes*)

*Inclus une paire de jumeaux, tous deux positifs au VPH, rapportés comme une seule naissance positive

ANNEXE 2 : Calendrier de collecte des données pour la cohorte HERITAGE

Figure 5: Calendrier de collecte des données pour la cohorte HERITAGE



MFR: Medical file review

* HPV DNA testing repeated in the third trimester for HPV positive (at 1st trimester) mothers only.

**Only children of HPV DNA positive mother (at 1st trimester) were tested for HPV.

Figure tirée de Trottier et al, 2016 (110). Reproduction permise de la figure de l'article en accès ouvert (Open Access)

ANNEXE 3 : Questionnaire au recrutement

Figure 6: Questionnaire au recrutement

Transmission périnatale du virus du papillome humain (VPH) et persistance du VPH chez les enfants (projet HERITAGE: une cohorte prospective)

Centre	Identité	Monogramme
<input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>

QUESTIONNAIRE 1: RECRUTEMENT

1- Critères d'éligibilité au projet HERITAGE: vous devez répondre OUI à toutes les questions:

	Oui	Non
1.1 Participante doit avoir 18 ans et plus au recrutement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.2 Participante doit être enceinte et entre 6 et 14 de semaine de gestation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.3 Participante doit accoucher dans un site participant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.4 Participante doit pouvoir comprendre et signer un formulaire de consentement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.5 Participante doit parler couramment le français ou l'anglais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2- CARACTÉRISTIQUES SOCIODÉMOGRAPHIQUES:

2.1 Date de recrutement: |_|_|_|_| / |_|_|_|_|_| / |_|_|_|_|_|
J J M M M A A A A

2.2 Date de naissance: |_|_|_|_| / |_|_|_|_|_| / |_|_|_|_|_|
J J M M M A A A A

2.3 Âge gestationnel au recrutement: semaines jours/7

2.3.1 Date de vos dernières menstruations : |_|_|_|_| / |_|_|_|_| / |_|_|_|_|_|
(Le premier jour de vos menstruations) J J M M M A A A A

2.4 Origine ethnique: Les gens au Canada proviennent de divers groupes raciaux ou culturels. Vous appartenez peut-être à plusieurs des groupes suivants. Êtes-vous...
(SVP encerclez toutes les réponses possibles)

1 = Blanc 2 = Latino-américain 3 = Africain 4 = Afro-américain

5 = Amérindien / people autochtone

6 = Asiatique de l'est (ex. Chinois, Japonais, Vietnamien, Cambodgien, Malaisien, Laotien, Indonésien, etc.)

7 = Sud-asiatique (ex. Indien de l'est, Pakistanais, Punjabi, Sri-Lankais, etc.)

8 = Arabe / asiatique occidental (ex.. Arménien, Égyptien, Iranien, Libanais, Marocain)

9 = Autre, spécifiez: _____

10 = Ne sait pas 11 = Refuse de répondre

2.5 État civil: SVP encerclez la bonne réponse

1 = Mariée 2 = Veuve 3 = Divorcée 4 = Séparée 5= Célibataire (jamais mariée)

6= Conjointe de fait ou vivant avec un partenaire

7 = Autre, spécifiez: _____

8 = Ne sait pas 9 = Refuse de répondre

2.6 Nombre d'années de scolarité complétées: ans

SVP encerclez la bonne réponse

1 = Université 2 = Études Post-secondaire (CEGEP) 3 = Secondaire

4 = Professionnel 5 = Élémentaire

6 = Autre, spécifiez: _____

7 = Ne sait pas 8 = Refuse de répondre

2.7 Revenu annuel approximatif de votre ménage avant imposition, en dollars canadiens (incluant le revenu de votre partenaire, et d'autres sources de revenu, ex. aide financière de la famille ou des amis). SVP encerclez la bonne réponse

1 = Moins de 5,000\$ 2 = 5,001\$ - 10,000\$ 3 = 10,001\$ - 15,000\$

4 = 15,001\$ - 20,000\$ 5 = 20,001\$ - 30,000\$ 6 = 30,001\$ - 40,000\$

7 = 40,001\$ - 50,000\$ 8 = 50,001\$ - 60,000\$ 9 = 60,001\$ - 80,000\$

10 = 80,001\$ - 100,000\$ 11 = ≥ 100,000\$

12 = Ne sait pas 13 = Refuse de répondre

2.7.1 Combien de personnes vivent de ce revenu (incluant les enfants)?

2.8 Travaillez-vous présentement? 1 = Oui 2 = Non

2.8.1 Si oui, spécifiez votre emploi: _____

2.8.1.1 Temps plein: 1 = Oui 2 = Non

2.8.1.2 Temps partiel: 1 = Oui 2 = Non

2.8.1.3 Combien d'heures/semaine:

2.8.2 Si non, spécifiez:

2.8.2.1 Sans emploi: 1 = Oui 2 = Non

2.8.2.2 Étudiante: 1 = Oui 2 = Non

2.8.2.3 Femme au foyer : 1 = Oui 2 = Non

2.8.3 Autre, spécifiez: _____

2.9 Combien de grossesses avez-vous eues, quelle que soit son issue, en incluant la grossesse actuelle?

2.10 Combien d'enfants avez-vous eu?

2.11 Âge à la première grossesse :

3. ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX

3.1 Avez-vous déjà été vaccinée pour le virus du papillome humain (VPH)?

1 = Oui 2 = Non 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

3.1.1 Si oui: date approximative: mmm aaaa

3.1.2 Veuillez indiquer le nom du vaccin que vous avez reçu:

1 = Gardasil (Quadrivalent) (4 types)

2 = Cervarix (Bivalent) (2 types)

3.2 Avez-vous déjà eu un test de VPH? 1 = Oui 2 = Non 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

3.2.1 Si oui: date approximative: mmm aaaa

3.2.2 Connaissez-vous le résultat? 1 = Oui 2 = Non 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

3.2.2.1 Si oui: 1 = Positif 2 = Négatif

3.3 Quelle est la date (réelle ou approximative) de votre dernier test Pap?

1 = jj mmm aaaa

2 = Ne sait pas

3 = Refuse de répondre

3.3.1 Lieu où ce test Pap a eu lieu : _____

2 = Ne sait pas

3 = Refuse de répondre

3.4 Avant votre grossesse, avez-vous eu un test Pap anormal?

1 = Oui 2 = Non 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

3.4.1 Si oui: date approximative mmm aaaa

3.4.2 Connaissez-vous le résultat du test Pap?

1 = Oui 2 = Non 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

3.3.2.1 Si oui, spécifiez : _____

3.4.3 Avez-vous déjà subi une colposcopie?

1 = Oui 2 = Non 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

3.3.3.1 Si oui, avez-vous eu une biopsie? 1 = Oui 2 = Non

3.3.3.2 Si oui, Connaissez-vous le résultat de la biopsie? _____ 1 = Non

3.5 Avez-vous déjà eu des condylomes (verrues) au niveau génital?

1 = Oui 2 = Non 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

3.5.1 Si oui: date approximative: mmm aaaa

--	--	--	--	--	--	--	--

3.5.2 Avez-vous reçu un traitement pour éliminer les condylomes?

1 = Oui 2 = Non 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

3.5.2.1 Si oui, vous souvenez-vous du nom du médicament? _____ 1 = Non

3.6. Combien de temps cela vous a-t-il pris pour devenir enceinte de votre grossesse actuelle?

--	--	--

Mois

3.7 Est-ce qu'un médecin ou autre professionnel de la santé a diagnostiqué chez vous et/ou chez votre partenaire un problème de fertilité? 1 = Oui 2 = Non

Si oui, indiquez la raison : (cochez toutes les réponses qui s'appliquent)

Causes féminines :

3.7.1 Facteurs tubaires (trompes bloquées ou dysfonctionnelles)

3.7.2 Dysovulation / anovulation

3.7.3 PCOS (syndrome des ovaires polykystiques)

3.7.4 Endométriose

3.7.5 Réserve ovarienne réduite

3.7.6 Insuffisance ovarienne prématurée (spontanée ou après traitement)

3.7.7 Anomalie du mucus cervical (mucus cervical hostile, insuffisance du mucus cervical)

3.7.8 Malformation de l'utérus

3.7.9 Autre cause féminine, veuillez préciser : _____.

3.7.10 Raison inconnue

Causes masculines :

3.7.11 Absence de sperme

3.7.12 Incapacité à déposer le sperme (dysfonction érectile/éjaculatoire)

3.7.13 Anomalie des spermatozoïdes (peu de spermatozoïdes ou spermatozoïdes de mauvaise qualité)

3.7.14 Autre cause masculine, veuillez préciser : _____.

3.7.15 Raison inconnue

3.8 Avez-vous eu recours à des méthodes de procréation assistée ou avez-vous utilisé des médicaments déclenchant l'ovulation afin d'être enceinte de votre grossesse actuelle?

1 = Oui 2 = Non, (Si non, allez à la section 4) Si oui, précisez, (cochez toutes les réponses qui s'appliquent) 3 = Refuse de répondre

3.8.1 Stimulation ovarienne : 1 = Oui 2 = Non Si oui, précisez (cochez toutes les réponses qui s'appliquent)

3.8.1.1 Stimulation ovarienne par voie orale (ex. Clomid ®, Serophene ®)

3.8.1.2 Stimulation ovarienne par voie injectable (ex. Repronex ®, Follistim ®, Gonalf ®, Menopur ®, Bravelle ®)

3.8.1.3 Médicament injectable pour déclencher l'ovulation (ex. Ovidrel ®, Profasi ®, Pregnyl ®, Novarel ®, hCG-endo ®)

3.8.1.4 Autre médicament facilitant la conception (ex. Metformin ®, Lupron ®)

3.8.2. Insémination intra-utérine (IIU) : 1 = Oui 2 = Non Si oui, précisez :

3.8.2.1 Avec sperme du partenaire

3.8.2.2 Avec sperme du donneur

3.8.3. Fécondation in-vitro (FIV) : 1 = Oui 2 = Non Si oui précisez :

3.8.3.1 Avec ICSI (Injection intra-cytoplasmique du spermatozoïde)

3.8.3.2 Sans ICSI

3.8.4. Maturation In Vitro (MIV) 1 = Oui 2 = Non

3.8.5. Autres : 1 = Oui 2 = Non Si oui précisez (cochez toutes les réponses qui s'appliquent)

3.8.5.1 Transfert d'embryons congelés (TEC)

3.8.5.2 Don de sperme

- 3.8.5.3 Don d'ovules
- 3.8.5.4 Don d'embryons
- 3.8.5.5 Éclosion embryonnaire assistée

4. ACTIVITÉ SEXUELLE

4.1 Âge à la première relation sexuelle (avec pénétration vaginale)

- Ne sait pas Refuse de répondre

--	--

4.2 Nombre de partenaires sexuels au cours de votre vie

- Ne sait pas Refuse de répondre

--	--	--

4.3 Nombre de partenaires sexuels au cours de la dernière année

- Ne sait pas Refuse de répondre

--	--	--

4.4 Parmi les partenaires sexuels que vous avez eus au cours de

la dernière année, combien d'entre eux étaient des NOUVEAUX partenaires ?

- Ne sait pas Refuse de répondre

--	--	--

4.5 Avez-vous eu une relation sexuelle avec pénétration dans les dernières 24 heures (24 heures avant la prise de votre frottis vaginal)? 1 = Oui 2 = Non

5. TABAGISME

Je vais maintenant vous poser des questions sur la consommation de cigarettes. Par cigarettes, nous entendons les cigarettes prêtes à l'usage et celles que vous roulez vous-même, sauf les cigares, les cigarillos, la marijuana et la pipe.

5.1 Avez-vous déjà fumé?

- 1 = Oui 2 = Non 3 = Refuse de répondre

Si non ou refuse de répondre, passez à la question 6

5.1.2 Si oui, avant votre grossesse, combien de jours avez-vous fumé par

- 1 = semaine

 2 = mois

 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

5.1.2.1 Les jours où vous avez fumé, combien de cigarettes avez-vous fumé par

- 1 = jour

 2 = semaine

 3 = mois

 4 = Ne sait pas 5 = Refuse de répondre

5.1.3 Depuis le début de votre grossesse, avez-vous fumé?

1 = Oui 2 = No 3 = Refuse de répondre
Si non, passez à la question 6

5.1.3.1 Si oui, combien de jours avez-vous fumé par
1 = jour 2 = semaine 3 = mois 4 = Ne sait pas 5 = Refuse
de répondre

5.1.3.2 Les jours où vous fumez, combine de cigarettes fumez-vous par
1 = jour 2 = semaine 3 = mois 4 = Ne sait pas 5 = Refuse
de répondre

6. ALCOOL

J'aimerais maintenant vous poser quelques questions sur votre consommation d'alcool. Lorsqu'on parle d'un « verre », on entend : - une bouteille ou une canette de bière, ou un verre de bière en fût, un verre de vin ou de boisson rafraîchissante au vin (« cooler »), un verre ou un cocktail contenant une once et demi de spiritueux.

6.1 L'année précédant votre grossesse, combien de fois avez-vous consommé des boissons alcoolisées?

SVP encerclez la bonne réponse

1 = Tous les jours 2 = 4 à 6 fois par semaine 3 = 2 à 3 fois par semaine 4 = Une fois par semaine 5 = 2 à 3 fois par mois 6 = Une fois par mois 7 = Moins d'une fois par mois 8 = Jamais (Passez à la question 6.7) 9 = Ne sait pas 10 = Refuse de répondre

6.2 Depuis le début de votre grossesse, combien de fois avez-vous consommé 5 boissons alcoolisées ou plus en une même occasion?

1 = Plus d'une fois par semaine 2 = Une fois par semaine 3 = 2 à 3 fois par mois 4 = Une fois par mois 5 = Moins d'une fois par mois 6 = Jamais 7 = Ne sait pas 8 = Refuse de répondre

6.3 Depuis le début de votre grossesse, i.e. depuis la première journée de vos dernières menstruations, votre consommation d'alcool a-t-elle été supérieure, à peu près la même ou inférieure à la quantité que vous consommiez habituellement?

1 = Supérieure 2 = À peu près la même 3 = Inférieure 4 = Jamais (Passez à la question 6.7) 5 = Ne sait pas 6 = Refuse de répondre

6.4. Depuis le début de votre grossesse, à quelle fréquence avez-vous consommé des boissons alcoolisées ?

1 = Nombre de jours par semaine 2 = Nombre de jours par mois

3 = Nombre total de jours depuis le début de la grossesse

4 = Ne sait pas 5 = Refuse de répondre

6.5 Les journées où vous avez consommé de l'alcool, depuis le début de votre grossesse, combien de verres buviez-vous habituellement ?

1 = verres 2 = Ne sait pas 3 = Refuse de répondre

6.6 Depuis le début de votre grossesse, combien de fois avez-vous consommé 5 boissons alcoolisées ou plus en une seule occasion ?

1 = Nombre de jours par semaine 2 = Nombre de jours par mois

3 = Nombre total de jours depuis le début de la grossesse

4 = Ne sait pas 5 = Refuse de répondre

6.7 Je comprends que vous ne consommez généralement pas d'alcool car vous êtes enceinte, mais vous est-il arrivé de consommer de l'alcool au cours d'occasions spéciales, tel des anniversaires ou rassemblements familiaux?

1 = Oui 2 = Non 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

6.7.1 Si oui, combien de consommations d'alcool avez-vous prises lors de ces occasions?

1 = verres 2 = Refuse de répondre 3 = Ne sait pas

6.7.2 Combien de fois est-ce arrivé? 1 = occasions
2 = Ne sait pas 3 = Refuse de répondre

7. DROGUES ILLICITES

Je vais vous poser quelques questions au sujet de la consommation de drogues. Encore une fois, j'aimerais vous rappeler que tout ce que vous dites demeurera strictement confidentiel.

7.1 Avez-vous déjà pris ou essayé des drogues (ex.. marijuana, cannabis, haschisch, cocaïne, speed, hallucinogènes, LSD, PCP, etc.)?

1 = Oui 2 = Non 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

➤ Si **Non**, **Ne sait pas** ou **Refuse de répondre**: *passez à la fin à la signature*

7.2 Avez-vous déjà pris ou essayé de la marijuana, du cannabis ou du haschisch?

1 = Oui 2 = Non 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

➤ Si **Non**: *passez à Q 7.3*

7.2.1 Si oui, combien de fois depuis que vous êtes devenue enceinte, c'est-à-dire depuis la première journée de vos dernières menstruations? (Inscrire la fréquence ci-dessous)

1 = Jours par semaine 2 = Jours par mois

3 = Nombre total de jours pendant la grossesse

4 = Ne sait pas 5 = Refuse de répondre

7.3 Avez-vous déjà pris ou essayé de la cocaïne ou du crack?

1 = Oui 2 = Non 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

➤ Si **Non**: passez à Q 7.4

7.3.1 Si oui, combien de fois depuis que vous êtes devenue enceinte, c'est-à-dire depuis la première journée de vos dernières menstruations? (Inscrire la fréquence ci-dessous)

1 = Jours par semaine 2 = Jours par mois

3 = Nombre total de jours pendant la grossesse

4 = Ne sait pas 5 = Refuse de répondre

7.4 Avez-vous déjà pris ou essayé du speed (amphétamines)?

1 = Oui 2 = Non 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

➤ Si **Non**: passez à Q 7.5

7.4.1 Si oui, combien de fois depuis que vous êtes devenue enceinte, c'est-à-dire depuis la première journée de vos dernières menstruations? (Inscrire la fréquence ci-dessous)

1 = Jours par semaine 2 = Jours par mois

3 = Nombre total de jours pendant la grossesse

4 = Ne sait pas 5 = Refuse de répondre

7.5 Avez-vous déjà pris ou essayé des hallucinogènes tels que le LSD, le PCP, l'ecstasy (MDMA), la mescaline, le buvard ou autres drogues semblables?

1 = Oui 2 = Non 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

➤ Si **Non**: passez à Q 7.6

7.5.1 Si oui, combien de fois depuis que vous êtes devenue enceinte, c'est-à-dire depuis la première journée de vos dernières menstruations? (Inscrire la fréquence ci-dessous)

1 = Jours par semaine 2 = Jours par mois

3 = Nombre total de jours pendant la grossesse

4 = Ne sait pas 5 = Refuse de répondre

7.6 Avez-vous déjà inhalé de la colle, de l'essence ou d'autres solvants?

1 = Oui 2 = Non 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

➤ Si **Non**: passez à Q 7.7

7.6.1 Si oui, combien de fois depuis que vous êtes devenue enceinte, c'est-à-dire depuis la première journée de vos dernières menstruations? (Inscrire la fréquence ci-dessous)

1 = Jours par semaine 2 = Jours par mois

3 = Nombre total de jours pendant la grossesse

4 = Ne sait pas 5 = Refuse de répondre

7.7 Avez-vous déjà pris ou essayé de l'héroïne?

1 = Oui 2 = Non 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

➤ Si **Non**: passez à *la signature*

7.7.1 Si oui, combien de fois depuis que vous êtes devenue enceinte, c'est-à-dire depuis la première journée de vos dernières menstruations? (Inscrire la fréquence ci-dessous)

1 = Jours par semaine 2 = Jours par mois

3 = Nombre total de jours pendant la grossesse

4 = Ne sait pas 5 = Refuse de répondre

SECTION RÉSERVÉE

1. Initiales: _____

2. Durée de l'entretien _____ min

3. Signature _____ 4. Date

Aide-mémoire: Information regardant cette visite doit être à la coordonnatrice du projet VPH (HERITAGE), Tel : 514-345-4931, ext. 7031 ou pagette: 514-415-7600

Transmission périnatale du virus du papillome humain (VPH) et persistance du VPH chez les enfants (projet HERITAGE: une cohorte prospective)

Q1 recrutement, projet HERITAGE.

ANNEXE 4 : Questionnaire à l'accouchement

Figure 7: Questionnaire à l'accouchement

Transmission périnatale du virus du papillome humain (VPH) et persistance du VPH chez les enfants (projet HERITAGE: une cohorte prospective)

Centre Identité Monogramme

<input type="text"/>							
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

QUESTIONNAIRE 2: Visite à l'accouchement

1. ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX

1.1 Avez-vous été vaccinée pour le VPH en cours de grossesse?

1 = Oui 2 = Non 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

1.1.1 Si oui: date approximative: mmm aaaa

<input type="text"/>							
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

1.1.2 Nom du vaccin:

1 = Gardasil (Quadrivalent) (4 types)

2 = Cervarix (Bivalent) (2 types)

1.2 Avez-vous eu un test pour le VPH depuis le recrutement?

1 = Oui 2 = Non 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

1.2.1 Si oui: date approximative: mmm aaaa

<input type="text"/>							
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

1.2.2 Connaissez-vous le résultat?

1 = Oui 2 = Non 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

1.2.2.1 Si oui: 1 = Positif 2 = Négatif

1.3 Depuis votre recrutement, avez-vous eu un test Pap anormal?

1 = Oui 2 = Non 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

1.3.1 Si oui, date approximative : mmm aaaa

<input type="text"/>							
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

1.3.2 Lieu où ce test Pap a eu lieu : _____

2 = Ne sait pas 3 = Refuse de répondre

1.3.3 Connaissez-vous le résultat du test Pap?

1 = Oui 2 = Non 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

1.3.3.1 Si oui, spécifiez _____

1.3.4 Avez-vous eu une colposcopie?

1 = Oui 2 = Non 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

1.3.4.1 Si oui, avez-vous eu une biopsie? 1 = Oui 2 = Non

1.3.4.2 Si oui, connaissez-vous le résultat de la biopsie? _____ 1
= Non

1.4 Depuis le recrutement, avez-vous eu des condylomes (verrues) au niveau génital?

1 = Oui 2 = Non 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

1.4.1 Si oui, date approximative: mmm aaaa

--	--	--	--	--	--	--	--

1.4.2 Avez-vous reçu un traitement pour éliminer les condylomes?

1 = Oui 2 = Non 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

1.4.2.1 Si oui, vous souvenez-vous du nom du médicament? _____ 1 = Non

2. ACTIVITÉ SEXUELLE

2.1 Nombre de partenaires sexuels durant votre grossesse?

1 = Ne sait pas 2 = Refuse de répondre

--	--	--

2.2 Nombre de nouveaux partenaires pendant votre grossesse?

1 = Ne sait pas 2 = Refuse de répondre

--	--	--

2.3 Combien de fois par semaine en moyenne avez-vous eu des relations sexuelles pendant la grossesse?

1 = Ne sait pas 2 = Refuse de répondre

--	--	--

2.4 Avez-vous eu une relation sexuelle avec pénétration dans les 24 dernières heures (24 heures avant la prise de votre frottis vaginal)

1 = Oui 2 = Non

3. TABAGISME

Je vais maintenant vous poser des questions sur la consommation de cigarettes. Par cigarettes, nous entendons les cigarettes prêtes à l'usage et celles que vous roulez vous-même, sauf les cigares, les cigarillos, la marijuana et la pipe.

3.1 Depuis votre recrutement, avez-vous fumé?

1 = Oui 2 = Non 3 = Refuse de répondre

Si non, passez à la question 4

3.1.1 Si oui, combien de jours avez-vous fumé par?

1 = semaine 2 = mois 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

3.1.2 Les jours où vous fumez, combien de cigarettes fumez-vous par?

1 = jour 2 = semaine 3 = mois 4 = ne sait pas

5=Refuse de répondre

4. ALCOOL

J'aimerais maintenant vous poser quelques questions sur votre consommation d'alcool. Lorsqu'on parle d'un « verre », on entend : - une bouteille ou une canette de bière, ou un verre de bière en fût, un verre de vin ou de boisson rafraîchissante au vin (« cooler »), un verre ou un cocktail contenant une once et demi de spiritueux.

4.1 Depuis votre recrutement, votre consommation d'alcool a-t-elle été supérieure, à peu près la même ou inférieure à la quantité que vous consommiez habituellement?

1 = Supérieure 2 = À peu près la même 3 = Inférieure 4 = Jamais (Passez à la question 4.5)

5 = Ne sait pas 6 = Refuse de répondre

4.2 Depuis votre recrutement, combien de fois avez-vous consommé des boissons alcoolisées?

1 = Nombre de jours par semaine ou 2 = Nombre de jours par mois ou

3 = Nombre total de jours depuis votre recrutement

4 = Ne sait pas 5 = Refuse de répondre

4.3 Depuis votre recrutement, les journées où vous avez consommé de l'alcool, combien de verres buviez-vous habituellement ?

1 = verres 2 = Ne sait pas 3 = Refuse de répondre

4.4 Depuis votre recrutement, combien de fois avez-vous consommé 5 boissons alcoolisées ou plus en une seule occasion ?

1 = Nombre de jours par semaine ou 2 = Nombre de jours par mois ou

3 = Nombre total de jours depuis votre recrutement

4 = Ne sait pas 5 = Refuse de répondre

4.5 Je comprends que vous ne consommez généralement pas d'alcool car vous êtes enceinte, mais vous est-il arrivé de consommer de l'alcool au cours d'occasions spéciales, tel des anniversaires ou rassemblements familiaux?

1 = Oui 2 = Non 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

4.5.1 Si oui, combien de consommations d'alcool avez-vous prises lors de ces occasions?

1 = verres 2 = Refuse de répondre 3 = Ne sait pas

4.5.2 Combien de fois est-ce arrivé? occasions 2 = Ne sait pas 3 = Refuse de répondre

5. DROGUES ILLICITES

Je vais vous poser quelques questions au sujet de la consommation de drogues. Encore une fois, j'aimerais vous rappeler que tout ce que vous dites demeurera strictement confidentiel.

5.1 Avez-vous pris ou essayé des drogues (ex. marijuana, cannabis, haschisch, cocaïne, speed, hallucinogènes, LSD, PCP, etc.)?

1 = Oui 2 = Non 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

➤ Si **Non**, **Ne sait pas** ou **Refuse de répondre**: *passez à la fin à la signature*

5.2 Avez-vous pris ou essayé de la marijuana, du cannabis ou du haschisch?

1 = Oui 2 = Non 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

➤ Si **Non**: *passez à Q 5.3*

5.2.1 Si oui, combien de fois depuis votre recrutement? (Inscrire la fréquence ci-dessous)

1 = Jours par semaine 2 = Jours par mois

3 = Nombre total de jours depuis votre recrutement

4 = Ne sait pas 5 = Refuse de répondre

5.3 Avez-vous pris ou essayé de la cocaïne ou du crack?

1 = Oui 2 = Non 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

➤ Si **Non**: *passez à Q 5.4*

5.3.1 Si oui, combien de fois depuis votre recrutement? (Inscrire la fréquence ci-dessous)

1 = Jours par semaine 2 = Jours par mois

3 = Nombre total de jours depuis votre recrutement
4 = Ne sait pas 5 = Refuse de répondre

5.4 Avez-vous pris ou essayé du speed (amphétamines)?

1 = Oui 2 = Non 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

➤ Si **Non**: passez à Q 5.5

5.4.1 Si oui, combien de fois depuis votre recrutement? (Inscrire la fréquence ci-dessous)

1 = Jours par semaine 2 = Jours par mois

3 = Nombre total de jours depuis votre recrutement

4 = Ne sait pas 5 = Refuse de répondre

5.5 Avez-vous pris ou essayé des hallucinogènes tels que le LSD, le PCP, l'ecstasy (MDMA), la mescaline, le buvard ou autres drogues semblables?

1 = Oui 2 = Non 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

➤ Si **Non**: passez à Q 5.6

5.5.1 Si oui, combien de fois depuis votre recrutement? (Inscrire la fréquence ci-dessous)

1 = Jours par semaine 2 = Jours par mois

3 = Nombre total de jours depuis votre recrutement

4 = Ne sait pas 5 = Refuse de répondre

5.6 Avez-vous inhalé de la colle, de l'essence ou d'autres solvants?

1 = Oui 2 = Non 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

➤ Si **Non**: passez à Q 5.7

5.6.1 Si oui, combien de fois depuis votre recrutement? (Inscrire la fréquence ci-dessous)

1 = Jours par semaine 2 = Jours par mois

3 = Nombre total de jours depuis votre recrutement

4 = Ne sait pas 5 = Refuse de répondre

5.7 Avez-vous pris ou essayé de l'héroïne?

1 = Oui 2 = Non 3 = Ne sait pas 4 = Refuse de répondre

➤ Si **Non**: passez à la signature

ANNEXE 5 : Formulaire de collection des données à l'accouchement (CRF accouchement)

Figure 8: CRF accouchement

HER
ITA
GE



HERITAGE - - **CRF accouchement**

SECTION MÈRE

1. 1.1 Le diagnostic d'hypertension gravidique a-t-il été posé par le médecin de la participante avant son admission pour l'accouchement (après 20 semaines) ?
1 = Oui 2 = Non
1.1.2 Date du premier diagnostic (jj/mmm/aaaa) : __ / ___ / ____
- 1.2 Le diagnostic d'hypertension gravidique a-t-il été posé par le médecin au cours de ou après l'admission pour accouchement?
1 = Oui 2 = Non
1.2.1 Date du diagnostic (jj/mmm/aaaa) : __ / ___ / ____
- 1.3 Le diagnostic de diabète de grossesse a-t-il été posé par le médecin au cours de la grossesse?
1 = Oui 2 = Non
1.3.1 Date du diagnostic (jj/mmm/aaaa) : __ / ___ / ____
- 1.4 Le diagnostic de pré-éclampsie a-t-il été posé par le médecin au cours de la grossesse?
1 = Oui 2 = Non
1.4.1 Date du diagnostic (jj/mmm/aaaa) : __ / ___ / ____

ISSUES DE GROSSESSE

2. 2.1 Quel a été l'issue de la grossesse? (encerclez l'issue)
1. Naissance vivante 2. Fausse couche/avortement spontané
3. Avortement électif 4. Grossesse molaire
5. Interruption thérapeutique 6. Mort-né (si oui répondre Q 19, 20, 21)
- 2.2 Date (jj/mmm/aaaa) : __ / ___ / ____
- 2.3 Âge gestationnel : sem jrs

SECTION TRAVAIL ET ACCOUCHEMENT

3. Admission pour accouchement :
3.1 Date (jj/mmm/aaaa) : __ / ___ / ____
3.2 Heure (sur 24h) : __ h __ min
4. La participante a-t-elle débuté son travail? (Note l'induction n'inclut pas la stimulation d'un travail déjà en cours par Ocytocine)
1 = Aucun travail (ex : césarienne planifiée sans travail) Allez à la question 5
2 = Spontané, Complétez les questions 4.1 et 4.2
3 = Induit, Complétez les questions 4.3 à 4.6

4.1 Date de début : (jj/mmm/aaaa) : __ / ___ / _____

4.2 Heure de début (sur 24h) : __ h __ min

4.3 Méthode maturation du col : 1 = Oui 2 = Non

4.3.1 Si oui, précisez (plusieurs réponses possibles)

1 = Ballonnet de Foley 2 = Tiges laminaires 3 = Cervidil

4 = Prévidil 5 = Prostin

6 = autres, précisez : _____

4.4 Méthode d'induction (plusieurs réponses possibles)

1 = Ocytocine 2 = Prostin 3 = Rupture artificielle des membranes

4 = Misoprostol

5 = Autres, précisez : _____

4.5 Date de début de l'induction : (jj/mmm/aaaa) : __ / ___ / _____

4.6 Heure du début de l'induction (sur 24h) : __ h __ min

5. 5.1 Rupture des membranes :

1 = Spontanée 2 = Artificielle 3 = N/A (césarienne planifiée)

5.1.1 Date de la rupture des membranes : (jj/mmm/aaaa) : __ / ___ / _____

5.1.2 Heure de la rupture des membranes (sur 24h) : __ h __ min

5.2 Épisiotomie : 1 = Oui 2 = Non

NAISSANCE DU BÉBÉ

6. Date : (jj/mmm/aaaa) : __ / ___ / _____

7. Heure (sur 24h) : __ h __ min

8. Présentation du bébé (si césarienne, référez au protocole opératoire)

1 = Céphalique 2 = Siège 3 = Autre 4 = Inconnue

9. Type d'accouchement (une seule réponse possible; indiquez la méthode qui a permis de sortir le bébé)

1 = Spontané 2 = Césarienne, précisez 3 = Vaginal – ventouse 4 = Vaginal – forceps

Si césarienne, précisez l' (les) indication(s) : (plusieurs réponses possibles)

a. Dystocie b. mauvaise présentation c. Suspicion de souffrance fœtale basée sur un tracé anormal d. Saignements e. suspicion de macrosomie

f. pathologie hypertensive sévère (incluant pré-éclampsie) g. Placenta abruptio

h. placenta prævia i. Échec de ventouse ou forceps j. échec d'induction

k. antécédent de césarienne l. demande maternelle

m. autre : _____

10. Abruptio Placentae (Détachement placentaire)

1 = Oui 2 = Non

CONDITION MATERNELLE

11. 11.1 Dépistage du Streptocoque B effectué
1 = Oui 2 = Non
11.1.1 Si oui, précisez le résultat : _____
- 11.2 Infection maternelle avant l'accouchement (autre que chorioamnionite)
1 = Oui 2 = Non
11.2.1 Précisez laquelle : _____

INFORMATION BÉBÉ

12. Poids à la naissance : ____ g
13. Taille à la naissance : __. __ cm
14. Périmètre crânien : __. __ cm
15. Sexe : 1 = fille 2 = garçon
16. Âge gestationnel : __ semaines __ jours /7
17. Le bébé présente-t-il une (des) anomalie (s) congénitale (s)?
1 = Oui, précisez 2 = Non, allez à la question 18
17.1.1 Inscrivez le code CDC de cette/ces anomalie(s)
____. ____ . ____ . ____ . ____ . ____
18. Le bébé présente-il un traumatisme lié à la naissance ?
1 = Oui, précisez 2 = Non, allez à la question 19
18.1 Précisez les résultats :
0=paralysie faciale, 1=paralysie brachiale, 2=fracture clavicule, 3=fracture crâne,
4=hémorragie sous-galéale, 5=lacérations cutanées, 6=blessure colonne
vertébrale, 7=blessure organes internes (foie, rate, etc.) 8=céphalohématome, 9=autre.
-
19. NÉONATAL
19.1 Si le bébé est vivant, allez à Q 22
19.2 Le bébé est-il décédé à l'hôpital de naissance?
1 = Oui 2 = Non
20. Précisez la date du décès : (jj/mmm/aaaa) : __ / __ / ____
21. Y a-t-il eu autopsie?
1= Oui, allez à la question 21.1 et 21.2 2 = Non, allez à la question 21.3
21.1 Quelle était la cause première du décès selon l'autopsie?
a. prématurité b. RCIU sévère c. malformation congénitale
d. asphyxie e. septicémie f. trauma à la naissance g. autre

21.2 Précisez toute autre cause particulière qui aurait pu contribuer au décès selon l'autopsie? _ N/A

21.3 Précisez la cause première du décès

21.4 Précisez toute autre cause de décès : _ N/A

22. Le bébé a-t-il présenté une détresse respiratoire néonatale?

1 = Oui 2 = Non, allez à la question 23

22.1 Si oui, le bébé a-t-il reçu un ou plusieurs des traitements suivants?

0=oxygénothérapie, 1= VANI, 2=VAI

23. Score APGAR

23.1 __ (1 min) _ non fait 23.2 __ (5 min) _ non fait 23.3 __ (10 min) _ non fait

SECTION RÉSERVÉE

1. Initiales: _____

2. Durée _____ min

3. Signature _____

4. Date

--	--

D D

--	--	--

M M M

--	--	--	--

A A A A

Aide-mémoire: Information regardant cette visite doit être à la coordonnatrice du projet VPH (HERITAGE),
Tel : 514-345-4931, ext. 7031 ou pagette: 514-415-7600

Transmission périnatale du virus du papillome humain (VPH) et persistance du VPH chez les enfants (projet HERITAGE: une cohorte prospective)
Q CRF accouchement, v 31-03-2016