

Université de Montréal

Virus du papillome humain

Association avec l'accouchement prématuré et déterminants de l'infection placentaire

Par Joseph NIYIBIZI

Département de médecine sociale et préventive

École de santé publique de l'Université de Montréal (ESPUM)

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de

Philosophiae doctor - Doctorat (Ph.D.) en santé publique, option épidémiologie

Août 2020

© Joseph Niyibizi, 2020

Université de Montréal
Département de médecine sociale et préventive
École de santé publique de l'Université de Montréal (ESPUM)

Cette thèse intitulée

Virus du papillome humain :

Association avec l'accouchement prématuré et déterminants de l'infection placentaire

Présentée par

Joseph Niyibizi

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Anita Koushik

Présidente-rapporteuse

Helen Trottier

Directrice de recherche

Marie-Hélène Mayrand

Codirectrice de recherche

Hélène Carabin

Membre du jury

Nicolas Schlecht

Examineur externe.

Résumé

L'infection génitale par le Virus du Papillome Humain (VPH) est l'infection transmissible sexuellement la plus fréquente. Sa prévalence la plus élevée est retrouvée chez les femmes en âge de procréer. Bien que la littérature expérimentale s'accorde sur la plausibilité biologique de l'effet du VPH sur les issues négatives de grossesse, les résultats des études observationnelles sont équivoques. Parmi ces issues négatives figure l'accouchement prématuré qui reste une cause majeure de mortalité périnatale et de morbidité à vie dans le monde. La présente thèse avait alors pour but de faire la lumière sur la qualité de la littérature actuelle sur les issues négatives de grossesse en lien avec le VPH en général et d'approfondir l'association entre le VPH et l'accouchement prématuré en particulier.

À cette fin, trois objectifs de recherche étaient visés, à savoir: 1) évaluer systématiquement l'ampleur de l'association entre l'infection VPH et les issues négatives de grossesse dans la littérature et la qualité des évidences sur ces relations, 2) estimer l'association entre l'infection VPH pendant la grossesse et l'accouchement prématuré et 3) identifier les déterminants de la transmission du VPH dans le placenta chez les femmes infectées par le VPH au niveau vaginal.

Trois analyses ont été menées pour répondre à chacun des objectifs. D'abord, nous avons effectué une revue systématique et des méta-analyses pour chacune des issues négatives de grossesse suivantes: avortement spontané, rupture prématurée et/ou préterme et des membranes, accouchement prématuré, faible poids de naissance, retard de croissance intra-utérine, troubles hypertensifs gestationnels et mortinaissance. Ensuite, en utilisant les données des femmes éligibles de la cohorte prospective HERITAGE (n=899), nous avons estimé l'association entre l'infection VPH (pendant la grossesse et dans le placenta) et l'accouchement prématuré. Dans un modèle de régression logistique, un ajustement pour la confusion a été assuré par pondération par l'inverse de probabilité de l'infection VPH au premier trimestre en fonction des caractéristiques maternelles. Enfin, l'analyse des déterminants du VPH dans le placenta a été réalisée sur l'échantillon de la cohorte de femmes positives au VPH au premier trimestre de grossesse (n=354) en utilisant un modèle d'équations d'estimation généralisée.

La revue systématique et les méta-analyses ont montré que l'infection VPH est associée à plusieurs issues négatives de grossesse dont l'accouchement prématuré. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence, compte tenu des limites dans certaines études en raison d'erreur de mesure de l'exposition au VPH, d'une détection du VPH en dehors de la période de grossesse, et d'un contrôle insuffisant pour la confusion. Les résultats de notre étude de cohorte prospective ont montré que la persistance des VPH16/18 pendant la grossesse et la présence du VPH dans le placenta sont associées à

l'accouchement prématuré avec un odds ratio ajusté (aOR) de 3,72 (IC 95% 1,47-9,39) et 2,53 (IC 95% 1,06-6,03) respectivement. Cet effet est indépendant des antécédents de traitement de dysplasies cervicales. Par ailleurs, la présence du VPH dans le placenta est associée à l'origine ethnique autre que blanc (aOR 1,78; IC 95% 1,08-2,96), aux anomalies cervicales (aOR 1,92; IC 95% 1,14-3,24), à l'infection génitale ou urinaire (aOR 2,32; IC 95% 1,15-4,68), à la coinfection VPH au 1er trimestre (aOR 2,56; IC 95% 1,72-3,83), à la persistance d'un VPH à haut risque autre que les génotypes 16/18 (2,31; IC 95% 1,20-4,45) et à la persistance des VPH-16/18 pendant la grossesse (aOR 4,55; IC 95% 2,40-8,66).

Dans l'ensemble, les résultats de cette thèse apportent de nouvelles connaissances sur l'infection VPH vaginale pendant la grossesse et dans le placenta. L'association entre l'accouchement prématuré et la persistance du VPH-16/18 en cours de grossesse ou l'infection VPH dans le placenta indique qu'un certain nombre d'accouchements prématurés, jusque-là inexplicables, pourraient être en lien avec le VPH. Cet effet direct de l'infection VPH sur l'accouchement prématuré vient s'ajouter à celui, déjà montré, du traitement cervical des lésions dysplasiques. Le VPH placentaire est associé aux marqueurs d'une réponse immunitaire inadéquate contre le VPH vaginal.

Nos résultats plaident en faveur de la couverture vaccinale optimale contre le VPH dans le but d'alléger le fardeau des naissances prématurées.

Mots clés: virus du papillome humain, papillomavirus, VPH, femmes enceintes, grossesse, issue défavorable de grossesse, naissance prématurée, prématurité, placenta, infection.

Abstract

Human Papillomavirus (HPV) genital infection is the most common sexually transmitted infection. Its highest prevalence is found in women of childbearing age. Although experimental studies agree on the biological plausibility of detrimental effect of HPV on pregnancy outcomes, observational studies yielded contradictory findings. Among these negative outcomes there is preterm delivery, which remains a major cause of perinatal mortality and lifelong morbidity worldwide. Therefore, this thesis aimed to shed light on the quality of the current literature on negative outcomes related to HPV in general and specifically to further investigate the association between HPV and preterm birth.

We targeted three research objectives: 1) systematic assessment of the association between HPV infection and negative pregnancy outcomes in the literature and the quality of the evidence on these relationships, 2) estimate the association between HPV infection during pregnancy and preterm delivery; and 3) to identify the determinants of HPV transmission in the placenta in women infected with in the first trimester.

Three analyzes were carried out to meet each of the objectives. We performed a systematic review and meta-analyzes for each of the following negative pregnancy outcomes: spontaneous abortion, premature and / or preterm rupture and membranes, preterm birth, low birth weight, intra-uterine growth retardation, pregnancy induced hypertensive disorders and stillbirth. Using data from eligible women in the HERITAGE prospective cohort (n = 899), we assessed the association between HPV infection (during pregnancy and in the placenta) and preterm birth. In a logistic regression model, we adjusted for confounding by inverse propensity treatment weighting of HPV infection in the first trimester based on maternal characteristics. Finally, the analysis of the determinants of HPV in the placenta was performed on the sample of the cohort of HPV positive women in the first trimester of pregnancy (n = 354) using a generalized estimation equations model.

The systematic review and meta-analyzes showed that HPV infection is associated with several negative pregnancy outcomes including preterm birth. However, these results should be interpreted with caution, given the limitations in some studies regarding misclassification of HPV exposure, inappropriate HPV time-point detection, and insufficient control for confusion. Our prospective cohort study showed that the persistence of HPV16/18 during pregnancy and the presence of any HPV in the placenta are associated with preterm birth with an adjusted odds ratio (aOR) of 3.72 (CI 95 % 1.47-9.39) and 2.53 (95% CI 1.06-6.03) respectively. These findings are independent of the history of cervical dysplasia treatment. In addition, the presence of any HPV in the placenta is associated with ethnic origin other than white (aOR

1.78; 95% CI 1.08-2.96), cervical abnormalities (aOR 1.92; 95% CI 1.14-3.24), genital or urinary infection (aOR 2.32; 95% CI 1.15-4.68), HPV coinfection in the 1st trimester (aOR 2.56; 95% CI 1.72-3.83), persistence of high-risk HPV other than genotypes 16/18 (2.31; 95% CI 1.20-4.45) and persistence of HPV-16/18 during pregnancy (aOR 4.55; 95% CI 2.40-8.66).

Overall, our findings provide new evidence on vaginal HPV infection during pregnancy and in the placenta. The association between preterm birth and persistence of HPV-16/18 during pregnancy or any HPV infection in the placenta indicates that a number of unexplained preterm deliveries may be related to HPV. This direct effect of HPV infection on preterm birth is in addition to that already shown of cervical treatment of dysplastic lesions. Placental HPV is associated with markers of an inadequate immune response against vaginal HPV.

Our results argue in favor of an increase in vaccine coverage against HPV in order to reduce the burden of preterm births.

Keywords: human papillomavirus, papillomavirus, HPV, pregnant women, pregnancy, adverse pregnancy outcome, preterm birth, prematurity, placenta, infection.

Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract	v
Table des matières	vii
Liste des tableaux.....	xii
Liste des figures.....	xiii
Liste des sigles, abréviations et acronymes	xiv
Remerciements	xvii
1 Chapitre 1. Introduction	1
1.1 Pertinence de la thèse.....	2
1.2 Organisation de la thèse	2
2 Chapitre 2. État des connaissances.....	4
2.1 Les virus du papillome humain (VPH)	4
2.1.1 <i>La structure virale</i>	4
2.1.2 <i>La classification</i>	5
2.1.3 <i>La transmission sexuelle des VPH</i>	7
2.1.4 <i>Histoire naturelle de l'infection VPH</i>	8
2.1.5 <i>Diagnostic de l'infection VPH</i>	9
2.1.6 <i>Transmission et incidence de l'infection VPH cervico-vaginale chez la femme en âge de procréer</i>	10
2.1.7 <i>Prévalence de l'infection cervico-vaginale</i>	11
2.1.8 <i>Les facteurs favorisant l'infection VPH et sa persistance au niveau cervico-vaginal</i>	13
2.2 Infection VPH et issues négatives de grossesse	18
2.2.1 <i>Évidence épidémiologique</i>	18
2.2.2 <i>L'épidémiologie de l'accouchement prématuré</i>	21
2.2.3 <i>Plausibilité biologique des issues négatives de grossesse</i>	26
2.3 Localisation intra-utérine de l'infection VPH	28
2.3.1 <i>Contamination placentaire et vraie infection placentaire</i>	29
2.3.2 <i>Les facteurs favorisant l'infection VPH intra-utérine</i>	29
2.4 L'importance de la vaccination contre les VPH.....	30
2.5 Synthèse des connaissances, limites de l'évidence scientifique actuelle et pertinence de la thèse	

3	Chapitre 3. Objectifs de recherche	33
3.1	But de la thèse.....	33
3.2	Objectif principal 1	33
3.3	Objectif principal 2	33
3.4	Objectif principal 3	33
4	Chapitre 4. Méthodologie.....	34
4.1	Premier article (protocole de revue systématique et méta-analyse)	34
4.2	Deuxième article (revue systématique et méta-analyse)	34
4.3	Mise en contexte global du troisième et quatrième article.....	35
4.3.1	<i>Étude HERITAGE</i>	35
4.3.2	<i>Le devis</i>	36
4.3.3	<i>Population à l'étude</i>	37
4.3.4	<i>Considérations éthiques</i>	37
4.3.5	<i>Données collectées au 1^{er} et au 3^e trimestre</i>	37
4.3.6	<i>Données collectées à l'accouchement</i>	38
4.3.7	<i>Données collectées dans le dossier médical</i>	39
4.3.8	<i>Détection de l'ADN-VPH et génotypage</i>	40
4.4	Méthodes spécifiques au troisième article (Association entre le VPH et l'accouchement prématuré).....	40
4.4.1	<i>Critères d'exclusion</i>	40
4.4.2	<i>Variable dépendante</i>	41
4.4.3	<i>Variable indépendante</i>	41
4.4.4	<i>Variables potentielles de confusion</i>	42
4.4.5	<i>Analyses statistiques</i>	44
4.5	Méthodes spécifiques au quatrième article : déterminants de l'infection VPH au placenta	51
4.5.1	<i>Critères d'exclusion</i>	51
4.5.2	<i>Variable dépendante</i>	52
4.5.3	<i>Variables indépendantes</i>	52
4.5.4	<i>Analyses statistiques</i>	54
4.6	Investigation des mécanismes des données manquantes	57
4.7	Calcul du rapport de cote minimal détectable.....	59
4.7.1	<i>Troisième article</i>	59

4.7.2	<i>Quatrième article</i>	59
4.8	Contribution de l'étudiant.....	60
5	Chapitre 5. Résultats	62
5.1	Premier article: Protocole de la revue systématique et méta-analyse.....	62
5.2	Deuxième article: VPH et Issues négative de grossesse: Revue systématiques et méta-analyse .	86
5.3	Troisième article : Association entre l'infection VPH et l'accouchement prématuré	114
5.4	Quatrième article : Déterminants de l'infection VPH dans le placenta	135
6	Chapitre 6. Discussion	162
6.1	Article 1 et 2: Association entre l'infection maternelle par le VPH et les issues négatives de grossesse : revue systématique et méta-analyse	162
6.1.1	<i>Aperçu des résultats</i>	162
6.1.2	<i>Limites</i>	162
6.1.3	<i>Forces</i>	163
6.2	Article 3 : Association entre l'infection VPH et l'accouchement prématuré.....	164
6.2.1	<i>Aperçu des résultats</i>	164
6.2.2	<i>Infection VPH vaginale au 1^{er} trimestre</i>	164
6.2.3	<i>La persistance du VPH vaginal pendant la grossesse</i>	166
6.2.4	<i>L'infection VPH placentaire</i>	167
6.2.5	<i>Effet direct ou indirect du VPH sur l'accouchement prématuré</i>	167
6.3	Article 4: Déterminants de l'infection VPH dans le placenta	168
6.3.1	<i>Aperçu des résultats</i>	168
6.3.2	<i>La prévalence de l'infection dans le placenta</i>	168
6.3.3	<i>Facteurs de risque de l'infection VPH placentaire</i>	170
6.4	Forces : Articles 3 et 4	172
6.4.1	<i>Devis prospectif</i>	172
6.4.2	<i>Stratégies d'analyse (article 3)</i>	173
6.4.3	<i>Stratégies d'analyse (article 4)</i>	177
6.5	Limites : Articles 3 et 4	178
6.5.1	<i>Validité interne</i>	178
6.5.2	<i>Représentativité et validité externe</i>	189
6.6	Impact en santé publique et recherches futures	191
7	Chapitre 7. Conclusions	193

8	Références	195
9	Annexes	215
9.1	Figure 1. Classification des papillomavirus	215
9.2	Figure 2. Population à l'étude par rapport à l'ensemble de la cohorte HERITAGE.	216
9.3	Tableau 1. Incidence de l'infection VPH génitale.....	217
9.4	Tableau 2. Prévalence de l'infection VPH cervicale au Canada	220
9.5	Tableau 3. Facteurs de risque de l'accouchement prématuré.....	224
9.6	Tableau 4a. Prévalence du VPH dans le placenta	226
9.7	Tableau 4b. Prévalence du VPH cervico-vaginal pendant la grossesse.....	229
9.8	Tableau 5. Motifs de non-participation	234
9.9	Tableau 6. Description des variables utilisées dans l'article 3 à partir des questionnaires HERITAGE	235
9.10	Tableau 7. Description des variables utilisées dans l'article 4 à partir des questionnaires HERITAGE	237
9.11	Tableau 8. Balance des variables article 3	240
9.12	Tableau 9. Balance de variables article 3.....	241
9.13	Tableau 10. Données manquantes (article 3)	242
9.14	Tableau 11. Données manquantes (article 4).....	242
9.15	Analyses de sensibilité	243
9.15.1	<i>Tableau 12. Comparaison entre la régression logistique et la régression log-binomiale (article 3)</i> 243	
9.15.2	<i>Imputation multiple (IM)</i>	244
9.15.3	<i>Tableau 14. Comparaison entre la régression logistique et le modèle GEE (article 4)....</i>	247
9.15.4	<i>Effet du traitement cervical antérieur</i>	248
9.16	Tableau 15. Caractéristiques maternelles au recrutement des participantes et pertes au suivi 250	
9.17	Annexe 1. Approbation éthique.....	251
9.18	Annexe 2. Questionnaire visite 1 ^{er} trimestre	252
9.19	Annexe 3. Questionnaire visite accouchement	258
9.20	Annexe 4. Case report form.....	262
9.21	Annexe 5. Protocole de prélèvement des frottis et biopsies placentaires.....	265
9.22	Matériel supplémentaire article 1	267
9.23	Matériel supplémentaire article 2	276

9.24	Matériel supplémentaire article 3	301
9.25	Références annexes	303
9.26	Annexe 6. Curriculum vitae.....	311

Liste des tableaux

THÈSE

Tableau 1. Classification des VPH.....	7
Tableau 2. Représentativité de la population à l'étude	190

ARTICLE 2

Tableau 1. Sensitivity analyses of association between HPV infection and preterm birth.....	112
---	-----

ARTICLE 3

Tableau 1. Maternal characteristics according to HPV infection during first trimester	129
Tableau 2. Characteristics of HPV infection	130
Tableau 3. Association between HPV infection and preterm birth	131

ARTICLE 4

Tableau 1. Baseline, pregnancy and delivery characteristics.....	150
Tableau 2. HPV type-specific detected during pregnancy and in placenta.....	153
Tableau 3. Univariate analysis: association between maternal characteristics and placental HPV infection among women with vaginal delivery	157
Tableau 4. Factors associated with placental HPV among women with vaginal delivery	159

Liste des figures

THÈSE

Figure 1. Organisation du génome du VPH-16.....	5
Figure 2. Devis et suivi de cohorte	36
Figure 3. Frottis et biopsies placentaires	39
Figure 4. Cadre conceptuel (article 3)	45
Figure 5. Distribution des scores de propension entre les femmes exposées et non exposées au VPH au 1 ^{er} trimestre (A) et dans le placenta (B)	48
Figure 6. Différences standardisées avant et après la pondération par l'IPTW	49
Figure 7. Cadre analytique article 3.....	51
Figure 8. Cadre conceptuel : Facteurs de risque de l'infection VPH placentaire (article 4).....	55
Figure 9. Structure biais de sélection (M-bias).....	182
Figure 10. Biais de sélection (étude dans un centre de soins spécialisés)	183
Figure 11. Biais de sélection (collider bias)	184
Figure 12. Biais de sélection suite à la participation sélective	185
Figure 13. Biais de sélection (pertes au suivi sélectives).....	187

ARTICLE 2

Figure 1. Study flow diagram	104
Figure 2. Association between HPV infection and preterm birth.....	105
Figure 3. Subgroup analyses of association between HPV infection and preterm birth.....	106
Figure 4. Association between HPV infection and spontaneous abortion	108
Figure 5. Subgroup analyses of association between HPV infection and spontaneous abortion	109
Figure 6. Association between HPV infection and adverse pregnancy outcomes	111

ARTICLE 3

Figure 1. Study flow diagram	133
Figure 2. Sensitivity analyses: HPV 16/18 Persistence association with preterm birth vs no HPV 16/18 persistent.....	134

ARTICLE 4

Figure 1. Study flow diagram	160
Figure 2. HPV type distribution in placenta (combining swabs and biopsies samples).....	161

Liste des sigles, abréviations et acronymes

3D	Design Discover Develop study
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
ASCUS	Atypical Squamous cells of Undetermined Significance
ASPC	Agence de Santé Publique du Canada
c.-à-d.	C'est-à-dire
CHU-SJ	Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine
CHUM	Centre Hospitalier de l'Université de Montréal
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia
DAG	Directed Acyclic Graph
EPHPP	Effective Public Health Practice Project
FAP	Fraction Attribuable dans la Population
GARE	Grossesse à Risque Élevé
GEE	Generalized Estimating Equations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HC-2	Hybrid capture 2
HERITAGE	Human papillomavirus pERInatal Transmission And risk of HPV persistence among childrEn
HLA	Human Leucocyte Antigen
HR-VPH	High risk VPH
HSIL	High-grade Squamous Intraepithelial Lesion
IARC	International Agency on Research Cancer
IC	Intervalle de confiance
IPTW	Inverse probability of treatment weighting
IRNPQEO	Integrated Research Network in Perinatology of Quebec and Eastern Ontario
ITS	Infection transmise sexuellement
LCR	Long control region

LR-VPH	Low risk VPH
LSIL	Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion
MOOSE	Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology
NAAT	Nucleic Acid Amplification Technology
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds ratio
ORF	Open Reading Frames
PCR	Polymerase Chain Reaction
PICOS	Population Intervention Comparator Outcome Study
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses
PRISMA-P	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses Protocols
PROSPERO	International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews
PV	Papillomavirus
RPPM	Rupture Préterme (avant 37 semaines de gestation) et Prématurée (avant le travail) des Membranes
URR	Upstream regulatory region
USA	United States of America
VIH	Virus d'immunodéficience humaine
VPH	Virus du papillome humain

*À la mémoire de ma très regrettée Mère
Qui a été arrachée à notre affection si tôt
Victime des conséquences du virus dont il est question dans cette thèse
Ton amour me manque! Ta grandeur d'esprit et ta bonté m'inspirent toujours!*

Remerciements

De prime abord mes remerciements s'adressent à ma directrice de thèse, Dre Helen Trottier. En plus de ta rigueur scientifique, je te remercie pour ton côté humain. Merci pour ton sens d'écoute, pour tes compliments qui ont pu venir à bout de mes hésitations et découragements tout au long de ces huit dernières années! Par ton humilité, tu as pu créer des conditions conviviales de travail qui ont rendu plus agréable mon passage dans ton équipe de recherche! Merci de m'avoir offert l'occasion de collaborer dans tes différents projets de recherche. Merci d'avoir cru en moi pour représenter notre équipe de recherche et aller partager fièrement, aux quatre coins du Monde, nos résultats de recherche!

L'expression de ma profonde reconnaissance s'adresse également à Dre Marie-Hélène Mayrand qui a accepté de codiriger cette thèse! Ton expertise à la fois d'épidémiologiste et de clinicienne a rendu ce travail encore meilleur. Ta rigueur scientifique, ton souci du détail et du travail bien fait, et ton intuition d'une chercheuse expérimentée ont grandement amélioré cette thèse. Je suis profondément reconnaissant de ton temps précieux que tu as passé à lire et relire les manuscrits jusqu'à l'obtention d'un travail final de qualité! Merci pour ton soutien et tes encouragements qui ont rendu mon travail gratifiant.

Un merci spécial s'adresse aux femmes qui ont accepté de participer au projet HERITAGE. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance de votre précieuse contribution à la recherche.

Mes remerciements s'adressent également aux membres de l'équipe de recherche du projet HERITAGE. Je suis particulièrement reconnaissant à Louise Laporte! Tu avais toujours des réponses à mes questions. Merci pour le café dont tu n'aimes que l'odeur! Tu m'as pris la main et guidé à travers les coins et recoins du CHU-Sainte Justine que tu connais par cœur! Merci d'avoir accepté de faire équipe avec moi pour mener à bien cette thèse. Grâce à ta vigilance nous avons connu très peu de pertes au suivi dans la cohorte! Cette thèse est aussi la tienne!

Merci aussi à mes collègues Monica, Catherine, Mohammed, Jean Claude, Pascal, et Andrea pour nos échanges inspirants et les bons moments passés ensemble. Un merci particulier à Fabiola, Véronique, Gloria et Hasna. Votre accueil chaleureux et votre aide au laboratoire ont permis de réaliser un nombre considérable de prélèvements de placentas. Merci Nadège, pour ton implication dans ce travail, nos longues heures de discussion ont été fructueuses. À vous tous chers collègues, j'espère garder votre amitié pour la vie!

Un grand merci également va aux autres membres du personnel de recherche qui ont contribué au recrutement des participantes et à la gestion des échantillons dans tous les sites de l'étude. Merci au Dr François Coutlée et à son équipe pour l'examen des échantillons.

Il serait ingrat de passer sous silence ma sincère reconnaissance à Dre Maria Victoria Zunzunegui pour avoir guidé mes premiers pas en épidémiologie. Cette thèse est le fruit de tes conseils précieux.

Ce travail n'aurait pas été réalisé sans le soutien financier de ma directrice et ma codirectrice à travers la subvention des Instituts de recherche en Santé du Canada (IRSC) et du Fonds de la recherche du Québec en santé (FRQ-S). Je remercie également le *Quebec Training Network in Perinatal Research (QTNPR)* pour leur programme de formation et leur soutien financier.

De tout mon cœur, merci à mes frères et sœurs pour votre amour et votre soutien malgré la distance qui nous sépare! Un grand merci à mon père. Que tu trouves dans cette thèse l'expression de ma profonde gratitude pour tous tes efforts, toute ta vie durant!

Un dernier merci et non le moindre va à ma conjointe Rosine et à nos filles Lisa et Noémie. Ce doctorat était un grand défi pour vous aussi! Pourtant, votre amour inconditionnel nous a permis de passer à travers. Spécialement à mes filles, je vous dédie ce travail, qu'il soit une source de fierté et un exemple de persévérance dans vos études futures!

1 Chapitre 1. Introduction

L'infection anogénitale par le Virus du Papillome Humain (VPH) est l'infection transmissible sexuellement la plus fréquente. Près de 80% des femmes sexuellement actives seront infectées à un moment de leur vie [1]. L'infection VPH est le plus souvent asymptomatique. On estime que près de 80% des infections disparaissent à l'intérieur de 24 mois [2]. Bien que la plupart des infections VPH disparaissent, il faut noter que la prévalence la plus élevée (10 à 24%) se retrouve chez les jeunes femmes en âge de procréer (15 à 45 ans) [3]. En Amérique du Nord en particulier, la prévalence la plus élevée (10-30%) s'observe à la tranche d'âge (25 à 34 ans) [4] à laquelle la fécondité est maximale [5, 6].

En général, l'infection/inflammation pendant la grossesse est l'une des causes importantes de l'accouchement prématuré [7]. Par ailleurs, certains auteurs ont associé l'infection VPH chez la femme enceinte à l'accouchement prématuré [8-13]. L'infection VPH chez la femme enceinte a été aussi associée à d'autres issues négatives de grossesse telles que l'avortement spontané [14, 15] et la prééclampsie [16]. Cependant, les résultats des études épidémiologiques sur l'effet de l'infection VPH sur les issues négatives de grossesse sont contradictoires. En effet, certaines études ont trouvé une augmentation du risque d'issues négatives de grossesse chez les femmes infectées par le VPH [11, 13, 15-18]. D'autres n'ont pas trouvé d'association significative [19-22] ou ont conclu que l'infection VPH n'était pas un facteur de risque indépendant des issues négatives de grossesse [9, 21, 22].

Contrairement à ces résultats contradictoires provenant d'études observationnelles, les études in vitro [13, 23, 24] et les modèles animaux [25-27] ont constamment démontré la plausibilité biologique des dommages possibles de l'infection VPH sur l'évolution de la grossesse. Ces études expérimentales ont montré que le VPH peut compléter un cycle de réplication dans les cellules trophoblastiques du placenta [24] causant ainsi une inhibition de la formation des blastocystes [26], un échec d'implantation ou une implantation sous-optimale des cellules trophoblastiques [13, 25] ou l'apoptose des cellules embryonnaires [27]. Par ailleurs, même en absence de dommages placentaires, la présence virale intra-utérine peut créer un déséquilibre fœto-maternel immunitaire favorable aux autres infections virales ou bactériennes [28, 29]. Sur la base de ces études expérimentales, il semble que si le VPH peut affecter l'évolution de la grossesse, ce serait probablement par un effet sur le placenta. Cependant, la plupart des études sur l'infection VPH pendant la grossesse se sont focalisées sur la comparaison des femmes enceintes et non enceintes [30-38] ou la comparaison de la période de grossesse à la période postnatale [30, 32, 37, 39-42]. Cela était dans le but de savoir si la grossesse favorise ou non l'infection VPH, mais n'a

pas répondu à une double question importante : le VPH peut-il se localiser dans le placenta ? Et si oui, qu'est-ce qui détermine l'infection dans le placenta ?

1.1 Pertinence de la thèse

Si l'infection au VPH cause des issues négatives de grossesse, on peut espérer prévenir ces issues grâce à la vaccination contre les VPH. Par contre, il faut d'abord une meilleure compréhension du risque d'accouchement prématuré en lien avec le VPH pour appuyer cet effet bénéfique de la vaccination. Par ailleurs, les résultats contradictoires sur l'association entre le VPH et les issues négatives de grossesse peuvent constituer une source d'inquiétudes pour la femme enceinte infectée par le VPH. Il y a donc un besoin d'évaluer la qualité d'évidence actuelle sur l'association entre le VPH et les issues de grossesse en général et la prématurité en particulier. À cette fin, à l'aide d'une revue systématique et méta-analyse nous avons évalué la magnitude (sens et force) de l'association entre l'infection VPH et les issues de grossesse (objectif 1). En plus, le projet HERITAGE, dans lequel s'inscrit la présente thèse, a offert une opportunité d'étudier l'association entre l'infection VPH (cervicale et placentaire) et l'accouchement prématuré (objectif 2) et de déterminer les facteurs favorisant l'infection VPH dans le placenta (objectif 3). La mise en évidence d'une relation entre l'infection VPH et l'accouchement prématuré permettrait d'expliquer une partie des naissances prématurées classées jusque-là comme idiopathiques. L'exploration des facteurs favorisant l'infection VPH placentaire permettra une meilleure compréhension de la transmission du VPH en grossesse.

1.2 Organisation de la thèse

Cette thèse comprend sept chapitres. Après ce premier chapitre d'introduction, le deuxième chapitre expose l'état des connaissances sur la problématique de l'infection VPH pendant la grossesse et les issues négatives de grossesse. Le troisième chapitre énonce le but et les objectifs principaux de cette thèse. Le quatrième chapitre décrit les méthodes utilisées, incluant la description de la population d'étude, le devis utilisé pour chaque objectif, la définition et la description de la mesure des variables, et les analyses statistiques. Le cinquième chapitre présente les résultats sous forme d'articles suivant les objectifs de la présente thèse. Le premier article est un protocole qui décrit la méthodologie utilisée pour réaliser la revue systématique/méta-analyses sur la relation entre l'infection VPH et les issues négatives de grossesse. Ce protocole a été publié dans la revue *Systematic Reviews* [43]. Le deuxième article est une revue systématique/méta-analyses qui synthétise et évalue la qualité de l'évidence sur la relation entre l'infection VPH et les issues négatives de grossesse dans la littérature. Cet article a été publié dans la revue *Journal of Infectious Diseases* [44]. Le troisième article explore, de façon prospective, l'association entre

l'infection VPH vaginale et placentaire et l'accouchement prématuré. Le quatrième article identifie les déterminants de l'infection VPH dans le placenta. Enfin, le sixième chapitre discute des résultats et le septième et dernier chapitre conclut cette thèse.

2 Chapitre 2. État des connaissances

Ce chapitre présente d'abord un aperçu de l'histoire naturelle du VPH, l'épidémiologie et les facteurs favorisant l'infection génitale au VPH. Ensuite, les évidences biologiques et épidémiologiques sur la relation entre les issues négatives de grossesse et l'infection VPH en général sont revues. Un accent est mis sur la relation entre l'infection VPH et la prématurité. Enfin, ce chapitre décrit l'état des connaissances sur l'infection VPH pendant la grossesse et les facteurs de risque de l'infection VPH placentaire.

2.1 Les virus du papillome humain (VPH)

2.1.1 La structure virale

Le VPH appartient à la famille des Papillomaviridae (du latin *papilla* diminutif de *papula* : bouton et du grec *ome* : caractère tumoral) [45, 46]. Le VPH est un petit virus de forme circulaire mesurant environ 55 nm de diamètre [46]. Son génome est constitué d'environ 8000 paires de bases sous forme d'un double brin d'ADN (*Acide Désoxyribonucléique*) dont un seul brin code les protéines nécessaires au cycle viral. Ce brin codant comporte huit régions ou *open reading frames (ORF)* [47]. Les ORF sont subdivisés en deux groupes de gènes selon leur fonction codante [48]. Ces deux groupes sont également désignés de E (*Early*) et de L (*Late*) pour indiquer leur expression dans le cycle viral [49]. La première région (E) code les protéines non structurales ayant les fonctions de régulation de la réplication de l'ADN (E1 et E2), de transcription de l'ARN messenger (E2) et de transformation et prolifération cellulaire (E2, E5, E6 et E7). La seconde région (L) code les protéines tardives qui constituent la capsid virale. Une troisième partie du génome non codante le *long control region (LCR)* ou *upstream regulatory region (URR)* contient des sites pour les facteurs de transcription cellulaire (figure 1) [47].

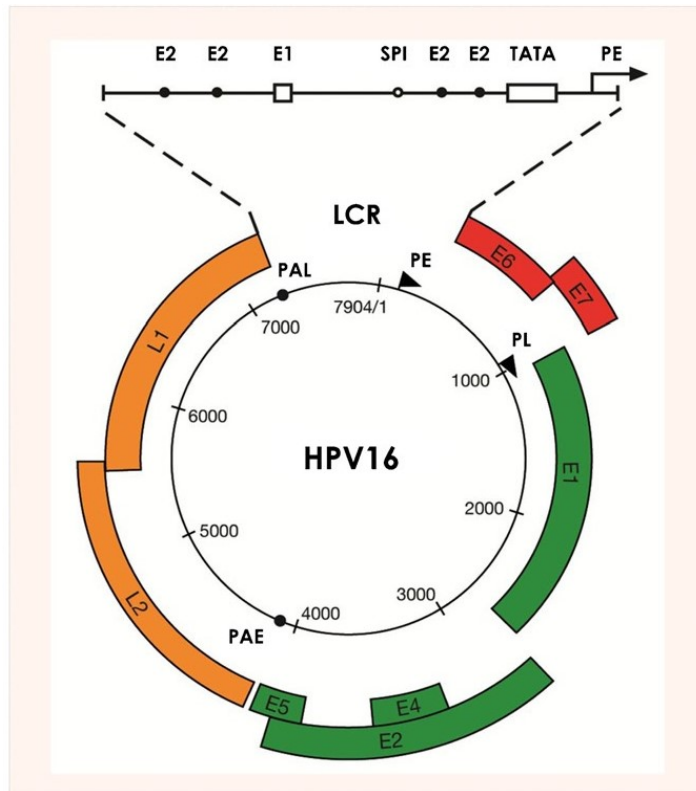


Figure 1. Organisation du génome du VPH-16

Figure reproduite avec permission de Elsevier *Vaccine* (Copyright license agreement number 4707460523920)

2.1.2 La classification

La famille des Papillomaviridae (PV) est subdivisée en genres, espèces, génotypes (ou types) et variantes [50]. Cette classification est essentiellement basée sur la comparaison de la séquence nucléotidique d'un des huit gènes de l'ADN viral (le L1) [45]. Le gène L1 est utilisé pour la classification, car il est stable et peut être aligné pour tous les PV connus [45]. Les PV appartenant à un même genre sont identiques à plus de 60% de leur séquence d'acides nucléotidiques dans le gène L1. Au sein d'un même genre, les PV appartiennent à une même espèce s'ils partagent entre 71% et 89% de leur séquence du gène L1 [51]. Dans une même espèce, un nouveau type est défini par une différence d'au moins 10% dans la séquence du gène L1 par rapport au type connu le plus proche génétiquement [50, 51]. Une différence de 2-10% définit un sous-type ; tandis qu'une différence de moins de 2% définit une variante [45, 50-52]. Jusqu'en 2010, 29 genres de PV avaient été identifiés et désignés par une lettre grecque (α , β , γ , μ , etc.) [45]. Les espèces et les types sont désignés par un chiffre (1, 2, 3...). Certaines variantes sont prédominantes dans

des populations ou des régions géographiques bien définies, d'où l'appellation de variantes asiatiques, africaines et européennes [52].

Les Papillomaviridae ont une spécificité d'hôte. Leur évolution est parallèle à celle de leur hôte [53]. En particulier chez l'humain, de nouveaux VPH sont continuellement identifiés. Par conséquent, le nombre total des genres, espèces et types des PV varie constamment. Jusqu'au premier août 2020, 221 types de VPH ont été formellement identifiés et numérotés par ordre de découverte [54, 55]. Ils sont répartis dans 5 genres (α , β , γ , μ et n) : 65 Alphapapillomavirus, 53 Betapapillomavirus, 99 Gammapapillomavirus, trois Mupapillomavirus et un Nupapillomavirus (figure 1, en annexe) [54].

En plus des similitudes dans le ORF L1 (phylogénie), d'autres facteurs tels que la biologie et la pathogénicité entrent en compte dans la classification des VPH [45]. Ainsi, les VPH sont également classés selon le type d'épithélium qu'ils infectent de manière privilégiée (tropisme cutané ou muqueux) [50]. Les types cutanés infectent l'épithélium kératinisé de la peau et sont responsables des verrues vulgaires. Les types muqueux infectent la muqueuse anogénitale, orale ou pharyngée ou toutes autres muqueuses comme la conjonctive. Tous les VPH de type muqueux appartiennent au genre Alphapapillomavirus et sont repartis en 15 espèces [50]. Certains types peuvent infecter à la fois l'épithélium cutané et la muqueuse anogénitale ou oropharyngée [47, 49].

L'activité des protéines virales (surtout le E6 et E7) détermine le phénotype de l'infection VPH (c'est-à-dire le type de lésion observée) [47]. Ainsi, certains types muqueux sont responsables des pathologies bénignes telles que les condylomes et la papillomatose laryngée [56]. D'autres types muqueux (en particulier le VPH-16) ont été reconnus comme la cause nécessaire, mais non suffisante, du cancer du col utérin [57, 58], du cancer anal et oropharyngé [58]. Basé sur les risques carcinogènes du VPH en lien avec le cancer du col, la dernière classification de l'*International Agency on Research Cancer* (IARC, 2009) distingue 4 groupes de VPH (tableau 1) [59]. Le groupe 1 (carcinogène) inclut 12 types de VPH les plus souvent associés au cancer cervical. Les 3 autres groupes incluent le VPH68 dont l'évidence carcinogène est limitée (groupe 2A) ; les VPH possiblement carcinogènes, car dans la classification phylogénique ils sont proche des VPH carcinogènes (groupe 2B) et les VPH sans activité carcinogène connue (groupe 3). Tous les types carcinogènes appartiennent au genre Alphapapillomavirus et sont principalement répartis en deux espèces (7 et 9) [47, 59]. Dans la suite de ce document, les appellations HR-VPH (*High-risk* VPH) et LR-VPH (*Low-risk* VPH) seront utilisées respectivement pour désigner les VPH à haut risque carcinogène (les groupes 1 et 2A) et à faible risque carcinogène (les groupes 2B et 3) [60].

Tableau 1. Classification des VPH

Groupes	Alpha VPH génotypes	Commentaires
1 : Carcinogène	16	Le génotype de VPH le plus cancérigène dans plusieurs sites anatomiques
	18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Preuve suffisante dans l'étiologie du cancer du col utérin
2A : Probablement carcinogène	68	Preuves limitées et fortes preuves mécanistiques dans l'étiologie du cancer du col utérin
2B : Possiblement carcinogène	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82	Preuves limitées dans l'étiologie du cancer du col ut
	30, 34, 69, 85, 97	Classé par analogie phylogénétique aux types de VPH avec des preuves suffisantes ou limitées chez l'homme
3 : Pas d'activité carcinogène	6, 11	Pas de preuves épidémiologiques ni mécanistiques de la cancérogénicité

Adapté de : *A review of human carcinogens--Part B: biological agents, Bouvard et al. Lancet Oncol, 2009* [59].

2.1.3 La transmission sexuelle des VPH

Les récits de la Grèce et de Rome antique ont suspecté la nature infectieuse des condylomes génitaux [61]. Ces derniers étaient déjà associés à l'activité sexuelle à cette époque. Plus tard au 19e siècle, le cancer cervical a été associé au nombre de partenaires sexuels dans les travaux du médecin italien Dr Domenico Rigoni-Stern. En effet, en analysant les registres de décès de la ville de Vérone entre 1760-1839, il a observé plus de décès suite au cancer cervical chez les femmes mariées, les veuves et les prostituées que chez les religieuses et les femmes vierges [62]. Au début du 20e siècle, l'origine virale des condylomes a été soupçonnée, après avoir écarté les bactéries et les champignons qui infectent la région génitale [61, 63]. L'arrivée du microscope électronique a permis d'isoler formellement le VPH à partir des condylomes en 1949 [63]. Par la suite, les évidences épidémiologiques se sont accumulées en faveur d'une transmission des VPH muqueux essentiellement par voie sexuelle génitale ou anale [53, 64].

Cette quasi-exclusivité de la transmission des VPH muqueux par voie sexuelle aurait des bases biologiques. En effet, les VPH de type muqueux peuvent infecter toutes sortes d'épithéliums anogénitaux. Cependant, ils infectent beaucoup plus facilement la zone de métaplasie entre l'épithélium glandulaire de l'intérieur du col utérin (endocol) et l'épithélium squameux de l'exocol [65]. Ce type de zone transitionnelle

est aussi retrouvée dans les régions oropharyngée et anale [66]. L'épithélium de la zone de métaplasie est mince, ce qui rend les cellules basales non différenciées facilement accessibles aux VPH [67]. Au niveau cervical, la métaplasie graduelle de l'épithélium glandulaire en épithélium squameux serait influencée par l'acidité vaginale et les hormones œstro-progestatives [67]. Ce processus relativement dormant pendant l'enfance devient actif à la puberté [66]. Au niveau anal, la métaplasie est favorisée par les microtraumatismes lors des rapports sexuels anaux réceptifs [67]. Ce type de rapports anaux ont été fortement associés à l'infection VPH anale chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes [68]. Également, les rapports anaux réceptifs augmentent le risque de l'infection chez les femmes [69, 70]. Cependant, chez la femme, les rapports anaux ne seraient pas nécessaires pour l'acquisition anale de VPH [69]. En fait, la propagation d'infection à partir de la région cervico-vaginale vers la région anale serait fréquente [71]. Le risque d'infection anale incidente par un VPH spécifique chez une femme ayant déjà un VPH cervico-vaginal par le même génotype a été estimé à 20 fois plus élevé (risque relatif 20,5; IC 95% 16,3-25,7) comparativement à une femme sans infection VPH cervico-vaginale [71]. L'infection cervico-vaginale par un génotype spécifique à partir d'une source anale est aussi possible, mais dans une moindre mesure (risque relatif 8,8; IC 95% 6,4-12,2) [71].

2.1.4 Histoire naturelle de l'infection VPH

2.1.4.1 Initiation de l'infection VPH

L'initiation de l'infection VPH nécessiterait l'entrée en contact du VPH avec les cellules souches à la base du revêtement épithélial, ce qui nécessite la formation de microlésions à travers les strates de l'épithélium cutané ou muqueux [47, 48]. Cependant, plusieurs autres voies d'entrée dans les cellules hôtes ont été suggérées en fonction des types de VPH mis en cause [47]. La division cellulaire des cellules souches infectées aboutit à des cellules de plus en plus matures au fur et à mesure qu'elles migrent vers la surface épithéliale. En même temps, le cycle viral se complète au cours de la maturation et la migration des cellules infectées [47]. Enfin, la desquamation des kératinocytes murs libère des virions prêts à l'auto-inoculation ou à la contamination d'une autre personne par contact direct [47, 48]. Il faut cependant préciser que ce cycle reproductif n'est pas observable dans toutes les formes d'épithélium et pour tous les génotypes des VPH [47]. En fonction du type de VPH, de la nature de l'épithélium infecté ou des mécanismes de défense de l'hôte, le cycle viral est parfois interrompu et modifié [47]. Il en résulte alors une infection non reproductrice qui peut se manifester généralement de trois façons : l'élimination, la latence ou la persistance [47].

2.1.4.2 Évolution de l'infection VPH

Dans la plupart des cas, l'infection est complètement éliminée grâce aux mécanismes immunitaires cellulaires [2, 47]. L'infection peut aussi rester en latence virologique et demeurer cliniquement silencieuse. Dans ce cas, les mécanismes de défense maintiennent les particules virales dans les cellules basales sans expression des gènes et l'épithélium apparaît sain [46, 47]. Dans des rares cas, à défaut d'être éliminée (clearance) ou contrôlée (latence), l'expression du génome viral se poursuit (persistance) dans les couches basales, et ce particulièrement pour les HR-VPH [47, 72]. L'infection persistante qui en résulte peut s'accompagner d'une intégration du génome viral dans celui des cellules infectées. Ce qui est à la base de la formation des lésions dysplasiques qui, à long terme, peuvent devenir cancéreuses [47]. En effet, les HR-VPH sont incriminés dans 99% des cas de cancer cervical, 60-91% de cancer vaginal, 50% de cancer vulvaire [63, 73] et entre 22% et 46% des cancers de la tête et du cou [74]. Dans certains cas, l'immunité cellulaire peut venir à bout de l'expression virale et inverser l'évolution de l'infection vers une régression des lésions dysplasiques [47].

En cas d'infection de l'épithélium squameux des organes génitaux externes (souvent par les LR-VPH), il y a prolifération anormalement élevée des cellules basales (hyperplasie) associée à un retard de différenciation des cellules superficielles épithéliales [49]. Ce qui conduit à la formation des condylomes [49].

2.1.5 Diagnostic de l'infection VPH

2.1.5.1 Le prélèvement des spécimens cervicovaginaux

Le prélèvement cellulaire cervico-vaginal peut être fait par un professionnel de santé ou la femme elle-même (autoprélèvement). En plus d'être bien accepté par les femmes, l'autoprélèvement a une bonne validité, car sa sensibilité et sa spécificité par rapport au prélèvement fait par un professionnel de santé (gold standard) sont respectivement de 81% (IC 95% 65-91%) et 90% (IC 95% 80-95%) [75]. Pour minimiser le risque d'un biais d'information, une des deux méthodes de prélèvement doit être utilisée tout au long d'une étude [76]. En cas d'autoprélèvement, les instructions doivent être bien claires afin d'éviter que la procédure ne se limite au prélèvement de la muqueuse vaginale seulement. En effet, pour assurer que les spécimens contiennent des cellules cervicales directement autoprélevées, les femmes participant aux études doivent insérer l'écouvillon vaginal aussi loin que possible, sans toutefois se faire mal, et le faire pivoter au moins 3 fois [77]. Dans le cadre de cette thèse, l'autoprélèvement vaginal a un intérêt de plus, car le but est d'étudier l'association entre la présence des VPH dans tout le tractus génital

et la prématurité ou l'infection VPH placentaire, et non la progression vers les lésions cervicales précancéreuses ou cancéreuses.

2.1.5.2 Techniques moléculaires de détection des VPH

Le diagnostic précis d'une infection par le VPH repose sur la détection d'acides nucléiques grâce aux techniques de biologie moléculaire [78, 79]. Selon le résultat attendu, les tests VPH se subdivisent en deux catégories principales. D'une part, les tests dits génériques détectent la présence ou l'absence des VPH comme un groupe sans précision sur les génotypes spécifiques [79, 80]. D'autre part, les tests type-spécifiques identifient les différents types de VPH présents dans un prélèvement [79, 80].

Dans le cadre de cette thèse, le *Linear Array HPV genotyping (Roche Molecular Systems)*, un test PCR (*Polymerase Chain Reaction*), a été utilisé [81]. Ce test permet d'identifier 36 types de VPH individuellement : 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, -73, 81, 84 et 89 [82]. Il faut noter que le test *Linear Array* ne distingue pas spécifiquement la présence du VPH52 en présence des VPH33, 35 ou 58 [82]. Pour contourner cette réaction croisée, un autre test doit être fait pour détecter spécifiquement le VPH-52 dans un échantillon contenant un de ces trois autres VPH [82]. En outre, une amplification de la β -globine cellulaire en même temps que celle de l'ADN viral permet d'évaluer l'intégrité de l'ADN et ainsi la validité des résultats [83].

2.1.6 Transmission et incidence de l'infection VPH cervico-vaginale chez la femme en âge de procréer

La probabilité de transmission entre deux partenaires sexuels discordants est difficilement quantifiable de façon empirique. Cela est dû à la difficulté de différencier une infection incidente d'une infection récidivante ou persistante [84, 85]. D'une part, la probabilité de transmission a été estimée par des modèles mathématiques. Par exemple, Burchell et coll. ont estimé la probabilité de transmission par acte sexuel entre 5 à 100 % par 100 actes (médiane 40%) dans un couple hétérosexuel où l'homme est infecté [86]. D'autre part, l'ampleur de la transmissibilité des VPH a été évaluée dans les études transversales de concordance de génotypes spécifiques entre les partenaires sexuels [64, 87, 88]. Une de ces études a montré que 41% des couples étaient concordants pour au moins un type de VPH après une durée médiane de relation sexuelle de 4,2 mois [87].

Ce risque élevé de transmission par acte ou par couple se traduit par une incidence élevée observée dans les études longitudinales. Dans la littérature, l'incidence des VPH est estimée soit sous forme d'incidence cumulée ou de densité d'incidence [69]. Dans les deux cas, l'analyse d'incidence peut

être faite spécifiquement pour chaque type de VPH ou bien globalement pour n'importe quel type de VPH [89]. Il faut préciser que les différences en termes de sites de prélèvement, de types de test VPH utilisés, de durée d'intervalle entre les détections et de population rendent la comparaison des études difficile [90]. Cependant, en général l'incidence la plus élevée s'observe chez les jeunes femmes vers l'âge de 25 ans et décline par après [89]. Les études longitudinales chez les jeunes femmes (âge moyen de 17 à 23 ans) ont rapporté des taux d'incidence variant entre 15,2 et 19,0 infections VPH tous les génotypes/1000 femmes-mois. Les études de cohortes de femmes d'âge moyen autour de 30 ans ont montré une incidence plus faible entre 5,2 à 13,4 infections VPH tous les génotypes /1000 femmes-mois [89]. Par ailleurs, l'incidence des HR-VPH est plus élevée que celle des LR-VPH [89]. Selon les études, les taux d'incidence des HR-VPH et LR-VPH varient respectivement de 4,2 à 28,7 infections/1000 femmes-mois et de 1,7 à 12,4 infections/1000 femmes-mois. Parmi les HR-VPH, le type 16 a une incidence plus élevée qui varie selon les études de 0,8 à 5,2 infections/1000 femmes-mois [89]. Les détails sur l'incidence dans différentes études de cohortes sont décrits dans le tableau 1, en annexe.

2.1.7 Prévalence de l'infection cervico-vaginale

L'infection par le VPH est l'une des infections sexuellement transmissibles la plus courante au monde. Dans plusieurs pays, près de 80% des adultes sont porteurs du VPH à un moment donné de leur vie [1, 91]. La dernière estimation de la prévalence mondiale a montré que le VPH était détectable chez 11,7% (IC 95% 11,6-11,7) des femmes sans signes cytologiques entre 1995-2009 [3]. Les HR-VPH types 16 et 18 sont les plus fréquemment détectés avec une prévalence mondiale de 4,1 (IC 95% 4,0-4,2)[92]. Ces prévalences proviennent d'une méta-analyse de près d'un million de femmes sans signes cytologiques regroupant 194 études [3]. Ces prévalences sont ajustées pour les régions géographiques, l'âge des femmes, l'année de l'étude, la méthode de dépistage du VPH, de la proportion de types de VPH à haut risque testés et de la proportion de types de VPH à faible risque testés [3].

L'allure de la prévalence en fonction de l'âge ressemble à celle de l'incidence. Globalement, la prévalence est inversement proportionnelle à l'âge [3]. La prévalence est plus élevée chez les femmes de moins de 25 ans [3] chez qui l'exposition sexuelle serait très élevée et l'immunité moindre [93]. Par la suite, la prévalence diminue avant de remonter légèrement vers la cinquantaine dans certaines populations, sans toutefois atteindre la fréquence élevée observée chez les femmes plus jeunes [91]. Cependant, dans certaines régions d'Amérique centrale et du sud et d'Afrique, la prévalence connaît un modeste second pic après l'âge de 40 ans [3, 93, 94]. Deux hypothèses seraient derrière ce deuxième pic de prévalence : la réactivation d'une infection latente suite à une sénescence immunitaire [85, 93]; une

nouvelle infection suite à un nouveau partenaire sexuel [93-95] et/ou un effet de cohorte (adoption de nouveaux comportements sexuels à risque à un âge avancé) [93].

Au Canada, la prévalence des VPH a été estimée à 15,3% (IC 95% 14,9-15,7) en 2015 dans une méta-analyse portant sur 29944 femmes sans anomalies cytologiques [96]. Les HR-VPH 16 et 18 sont les types plus fréquents et sont détectés chez 6,2% (IC 95% 5,9-6,6) des femmes avec une cytologie normale [96]. Ces prévalences sont ajustées pour l'âge des femmes, l'année de l'étude, la méthode de dépistage du VPH, de la proportion de types de VPH à haut risque testés et de la proportion de types de VPH à faible risque testés [3].

On observe cependant, une variation de prévalence selon les types de VPH et de tous génotypes confondus selon les populations étudiées, les techniques de prélèvement et de détection utilisées. Le tableau 2 en annexe résume les études faites au Canada entre 1991 et 2017. Il ressort de ces études que la prévalence des VPH tous types confondus varie de 12,3% à 55,9%. Il faut noter que la plupart de ces études portent sur des populations non représentatives de la population générale. La plupart des participantes aux études de prévalence décrites dans le tableau 2, en annexe sont issues des cliniques de dépistage des lésions précancéreuses, des cliniques des Infections transmises sexuellement (ITS) ou des centres de santé universitaires. En général, la prévalence est élevée dans les populations jeunes universitaires et les populations à prédominance autochtone. Il faut noter que la plupart de ces études ont été faites avant l'instauration des programmes de vaccination ou n'ont pas inclus des femmes vaccinées. Une récente étude de 2017 faite au Québec chez les femmes de 17 à 29 ans a montré que la prévalence des quatre types de VPH visés par la vaccination (VPH 6, 11, 16 et 18) était très faible chez les jeunes femmes vaccinées de moins de 23 ans. Globalement, au Canada la prévalence brute des VPH visés par la vaccination (VPH 6, 11, 16 et 18) chez les femmes vaccinées (1,5%) est faible comparée à la prévalence chez les non-vaccinées ou à celle d'avant l'instauration des programmes de vaccination 11% [97].

Chez l'homme la prévalence globale de la détection des VPH au niveau anal et génital varie de 1,3% à 72,9% selon les populations étudiées, les sites anatomiques prélevés et les techniques de détection utilisées [98, 99]. Cependant, quelle que soit la population, la prévalence n'a pas tendance à s'atténuer avec l'âge chez l'homme [100]. En fait, contrairement à la femme, la prévalence des VPH chez l'homme reste élevée et en plateau sur plusieurs tranches d'âges [100]. Les jeunes hommes sont aussi touchés que les plus âgés [100]. La prévalence constamment élevée chez les hommes par rapport aux femmes suggère un risque élevé de réinfection ou de persistance chez les hommes [99]. En effet, l'élimination rapide de l'infection par l'épithélium kératinisé génital masculin ne laisse pas assez de temps au développement de

l'immunité à médiation cellulaire ; ce qui favorise la réinfection [99, 101]. En plus des organes génitaux externes masculins, les VPH sont détectés dans le sperme chez 10% (IC 95%, 7-14) de la population masculine générale et 16% (IC 95%, 10-23) des hommes en consultation de fertilité [102]. La présence des VPH dans le sperme varie de 7 à 26,3% des donneurs de sperme [102]. En particulier, chez les hommes ayant des antécédents d'infection VPH ou présentant des lésions génitales liées au VPH, la détection du VPH dans le sperme serait plus élevée. Une étude faite au Canada (Saskatchewan) a rapporté une prévalence spermatique de 53% (IC 95% 38-68) chez les hommes ayant des antécédents ou présentant des lésions génitales liées au VPH, comparativement à 8% (IC 95% 2-20) chez les hommes sains [103].

2.1.8 Les facteurs favorisant l'infection VPH et sa persistance au niveau cervico-vaginal

Les facteurs favorisant l'infection VPH anogénitale ont été largement étudiés chez la femme non enceinte et peuvent être regroupés en trois catégories principales : les facteurs viraux, les facteurs intrinsèques et les facteurs extrinsèques [104]. Les facteurs intrinsèques et extrinsèques favorisent l'infection VPH selon qu'ils affectent le risque d'exposition ou le risque de transmission ou les deux risques à la fois [64]. En général, les facteurs extrinsèques de type comportemental favorisent l'acquisition de l'infection VPH en agissant sur l'exposition aux VPH [64, 104]. Une fois qu'il y a exposition, les facteurs intrinsèques biologiques influencent la transmission en jouant sur la susceptibilité de l'hôte à l'infection ou la virulence des VPH [104]. Cependant, il faut noter que certains facteurs peuvent aussi bien favoriser la transmission et la persistance [64, 66].

2.1.8.1 Les facteurs viraux

Les facteurs viraux incluent les types de VPH, les variantes d'un type de VPH, la charge virale et la coinfection avec de multiples types de VPH [104]. Ces facteurs viraux sont associés principalement à la persistance et la progression de l'infection, plutôt qu'au risque d'acquisition des VPH [104]. En effet, le génotype d'un VPH, définissant entre autres le potentiel carcinogène, est un facteur de risque de la persistance [65]. Les HR-VPH, en particulier le type 16 [65, 105, 106], persistent plus longtemps que les LR-VPH [107]. Par ailleurs, Schiffman et coll. ont trouvé que certaines variantes asiatiques et africaines du HR-VPH 16 sont plus associées à la persistance que les variantes européennes [108]. De même, une infection avec de multiples types de VPH (coinfection) a été associée au risque de persistance [109]. Cependant, la coinfection et la persistance pourraient toutes les deux, être un marqueur d'un dysfonctionnement immunitaire ou d'une plus grande susceptibilité génétique [109-111]. L'influence de la quantité de VPH au niveau cervico-vaginal (ou de la charge virale) sur la persistance n'est pas bien élucidée [66, 104].

2.1.8.2 Les facteurs intrinsèques

2.1.8.2.1 Âge

Globalement, la prévalence de l'infection VPH est inversement associée à l'âge [3]. Des facteurs biologiques liés à l'âge expliqueraient la prévalence élevée chez les jeunes femmes de 15-25 ans. En effet, l'immaturation cervicale, la production inadéquate du mucus cervical et l'ectopie cervicale augmenteraient la susceptibilité aux VPH chez les jeunes femmes [64, 104, 112]. Plus l'âge avance, plus le risque de nouvelles infections diminue. Deux principaux mécanismes biologiques expliqueraient ce déclin d'incidence chez les femmes plus âgées. Le premier mécanisme serait lié aux modifications hormonales qui rendent le col utérin moins susceptible aux nouvelles infections [111]. En effet, chez les femmes plus âgées, l'épithélium de l'exocol est principalement squameux et serait moins vulnérable aux VPH que l'épithélium métaplasique prédominant chez les adolescents et les jeunes femmes [69, 111]. Le second mécanisme serait d'ordre immunitaire. En effet, certains auteurs ont suggéré que la clairance des premières infections VPH s'accompagnerait d'une immunité qui confère une certaine protection contre les génotypes auxquels une femme a été exposée à son jeune âge [111]. Cependant, d'autres études s'accordent sur le fait que la réponse immunitaire innée qui élimine les infections VPH transitoires n'entraînerait pas de mémoire immunitaire. Ce qui laisse les femmes plus âgées vulnérables aux réinfections [69, 94]. D'ailleurs, un second pic d'infection VPH peut s'observer dans certaines populations après l'âge de 50 ans. Les changements hormonaux post-ménopausées et la baisse de l'immunité pourraient expliquer cette seconde recrudescence [64, 112]. Bien que ces mécanismes endogènes puissent expliquer la relation entre l'âge et la prévalence du VPH, les comportements sexuels, qui changent avec l'âge et les cohortes de naissance, seraient aussi mis en cause [112].

2.1.8.2.2 Le profil génétique

Certaines classes du système HLA (*Human Leucocyte Antigen*) ont été associées aux variations de la susceptibilité à l'infection VPH [104]. En particulier, les allèles DQB1*0201 et DRB1*0101 du système HLA classe II ont été associés respectivement à une réduction significative de 36% et 54% du risque d'infection VPH [113]. Par contre, les allèles DRB1*1601 et DQB1*0502 ont été respectivement associés à une augmentation significative de 4 et 2 fois le risque d'infection VPH [113].

Dans le même ordre de facteurs génétiques, la race qui fait référence aux traits physiques d'une personne a été étudiée comme facteur de risque d'acquisition des ITS en général et du VPH en particulier. Ainsi, un risque élevé d'infection VPH a été constamment rapporté chez les Afro-Américains dans les

études faites aux États-Unis [114]. Cependant, il faut préciser que cette association ne signifie pas une relation biologique. Ce serait plutôt l'ethnicité, reflet des caractéristiques sociales et culturelles, qui agirait comme un proxy d'un ensemble de déterminants sociaux des ITS [111].

2.1.8.2.3 L'histoire reproductive

Les antécédents de santé reproductive tels que l'usage des contraceptifs oraux, le nombre de grossesses (gravidité) et de naissances (parité) ont été associés à la susceptibilité à l'infection VPH [64]. D'une part, ces antécédents peuvent indirectement affecter le risque d'acquisition de l'infection. La parité, par le biais des changements hormonaux et immunitaires et des traumatismes cervicaux pendant les accouchements successifs, a été associée à l'infection VPH [65, 106]. D'autre part, l'usage des contraceptifs à long terme augmenterait la susceptibilité à l'infection VPH en favorisant l'ectopie cervicale [64]. Cependant, l'âge et l'activité sexuelle pourraient créer un effet de confusion dans la relation entre la détection des VPH et la parité ou l'usage des contraceptifs oraux [64, 115]. Le manque de contrôle de ces facteurs de confusion pourrait expliquer les résultats contradictoires trouvés dans la littérature entre, d'une part les contraceptifs, la parité et l'infection VPH d'autre part [115]. Une large étude incluant près de 15 mille femmes originaires de différents pays a évalué le risque d'infection VPH en ajustant pour l'âge, le lieu d'étude et le nombre de partenaires sexuels à vie [116]. Cette étude a montré que la prise des contraceptifs oraux pendant au moins 10 ans n'était pas associée à l'infection VPH comparativement aux femmes n'ayant jamais utilisé de contraceptifs (OR 1,16; IC 95% 0,85-1,58) [116].

2.1.8.2.4 L'infection cervico-vaginale par d'autres infections transmises sexuellement

L'infection par le *Chlamydia trachomatis* a été associée au risque de transmission et de persistance de l'infection VPH [64, 112, 117]. D'une part, la réaction inflammatoire et les microabrasions causées par une infection par le *Chlamydia trachomatis* peuvent altérer l'épithélium cervico-vaginal [117]. Cela faciliterait l'accès des VPH à la couche basale épithéliale et ainsi augmenter la susceptibilité à l'infection VPH [117]. D'autre part, les réactions immunologiques qui accompagnent le *Chlamydia trachomatis* favoriseraient la persistance de l'infection VPH cervicale [117]. Le virus d'immunodéficience humaine (VIH) ou le *Herpes Simplex Virus* peuvent accroître la susceptibilité à contracter l'infection VPH en perturbant la barrière épithéliale de la muqueuse [118]. En plus, l'immunodépression induite par le VIH altère la capacité à éliminer l'infection par le VPH [118]. Cependant, il faut rappeler que l'infection VPH et les autres ITS sont toutes liées par la même cause commune; à savoir l'activité sexuelle [112]. La relation entre les ITS et le VPH doit donc être analysée en ajustant pour les comportements sexuels.

2.1.8.3 Les facteurs extrinsèques

2.1.8.3.1 Les antécédents et comportements sexuels

Les comportements sexuels tels que l'âge du premier rapport sexuel, le nombre des partenaires sexuels ou la concurrence des partenaires influencent la probabilité d'exposition aux VPH [64]. Ces comportements sexuels varient d'un pays à l'autre [93]. Au Canada, on estime que l'âge médian au premier rapport sexuel serait de 17 ans (filles et les garçons confondus) [119]. Mis à part les différences dues aux cohortes de naissance, l'âge médian au premier rapport sexuel semble stable au Canada et au Québec depuis les années 1980 [119]. À Montréal en 2010, dans une population de jeunes femmes universitaires âgées de 18 à 26 ans (âge médian 21 ans) le nombre médian de partenaires sexuels à vie s'élevait à 6 (étendu de 0-40 partenaires) [120]. Cependant, ces données ne sont pas représentatives de la population générale de femmes québécoises du même âge, car la population à l'étude était constituée de jeunes femmes étudiantes volontaires et sexuellement actives [120].

Le premier rapport sexuel à un jeune âge n'est pas toujours associé à l'augmentation du risque d'infection [90, 121]. En fait, d'autres facteurs expliqueraient le risque d'infection associé au jeune âge via l'augmentation de la fréquence de contacts potentiellement infectieux. En effet, plus le début des rapports sexuels est précoce, plus le nombre de partenaires sexuels à vie serait élevé [122]. Mais aussi, le risque d'infection VPH chez une jeune femme est plus élevé quand son partenaire hétérosexuel est plus âgé et surtout si ce dernier a déjà eu plusieurs partenaires sexuelles [123]. En particulier, chez une jeune femme vierge, le risque d'infection VPH a été estimé à environ quatre fois plus élevé si son partenaire hétérosexuel avait eu au moins deux anciennes partenaires (OR 3,57; IC 95% 1,04-12,2) [123].

Le nombre de nouveaux partenaires sexuels (risque récent) et de partenaires sexuels à vie (risque cumulatif) a été constamment associé à l'acquisition de l'infection VPH chez la femme [121]. En effet, les femmes (moyenne d'âge 22,0 ±1,7) ayant eu au moins deux partenaires sexuels dans les six derniers mois étaient deux fois plus susceptibles d'avoir l'infection VPH comparativement aux femmes ayant eu un seul partenaire (OR 2,09; IC 95% 1,23-3,56) [121]. De même, le nombre de partenaires sexuels à vie a été constamment rapporté comme un risque d'acquisition du VPH. Par exemple, les femmes (moyenne d'âge 35,7 ±9,6) ayant eu au moins 9 partenaires sexuels au cours de la vie étaient trois fois plus susceptibles d'avoir l'infection VPH par rapport aux femmes ayant eu entre un et quatre partenaires (OR 2,56; IC 95% 1,15-5,59) [90].

Chez la femme, le risque d'infection VPH dépend non seulement de ses comportements sexuels, mais aussi de ceux de son partenaire. En ce sens, la transmission et la prévalence du VPH peuvent être considérées au niveau du couple où l'un ou les deux partenaires sont infectés. Ainsi, chez une femme, l'acquisition du VPH est fortement associée au nombre d'anciens partenaires (monogamie en série) et actuel (concurrence sexuelle) de son partenaire sexuel. Ces deux phénomènes accentuent le risque de transmission des ITS en général et du VPH en particulier [64].

L'usage du préservatif ou la circoncision peuvent théoriquement limiter l'exposition au VPH lors de relations sexuelles et ainsi réduire le risque de transmission du VPH. Cependant, les résultats sur le rôle protecteur de ces mesures préventives sont contradictoires [64]. En effet, une ancienne revue systématique regroupant six études a rapporté qu'il n'y a aucune preuve cohérente que l'usage du condom réduit le risque d'acquérir le VPH [124]. En effet, les résultats des 6 études vont dans tous les sens de la diminution à l'augmentation du risque d'infection VPH en passant par l'absence d'effet significatif de l'usage du condom [124]. Il faut noter cependant qu'une seule étude sur les 6 incluses dans la revue était longitudinale. Les autres étant des études transversales. Les auteurs reconnaissent que ces études transversales ne pouvaient pas assurer la séquence temporelle entre l'usage du condom et la présence du VPH [124]. Une récente revue systématique a tenté d'éviter cette limite en regroupant seulement les études longitudinales [125]. Dans les quatre études incluses, les auteurs ont rapporté une réduction du risque d'infection VPH incidente à la suite de l'usage du condom (OR variant de 0,3 à 0,8) [125]. Cependant, l'effet protecteur était significatif seulement dans une étude comparant les jeunes femmes utilisant le condom dans 100% des rapports sexuels à celles ne l'utilisant que dans au moins 5% des rapports (OR 0,3; IC 95% 0,1-0,6) [125, 126].

En définitive, le rôle protectif du condom reste douteux, car l'infection peut toujours se transmettre par contact des parties anogénitales non protégées entre partenaires [64]. Mais aussi, par auto-inoculation de la zone anale à la zone vaginale ou vice versa sans parler de la zone orale [71].

L'effet de la circoncision sur la présence génitale du VPH chez l'homme a été constamment rapporté. Dans deux larges méta-analyses, la circoncision a été associée à une réduction significative de 32% à 43% de la prévalence du VPH chez les hommes circoncis par rapport à ceux non circoncis [127, 128]. Cependant, aucune de ces deux revues ne confirme le rôle de la circoncision sur les infections VPH incidentes [127, 128].

2.1.8.3.2 Les habitudes de vie

Les habitudes de vie telles que le tabagisme, la consommation excessive d'alcool ou d'autres drogues augmenteraient la susceptibilité à l'infection en cas d'exposition et faciliteraient le maintien de l'infection VPH par le biais d'une baisse de l'action immunitaire [104, 129]. Cependant, les résultats des études observationnelles sur l'association entre ces habitudes de vie et l'infection VPH sont incertains. Certains auteurs ont trouvé une association indépendante entre le tabagisme et l'infection VPH chez les femmes fumeuses et jeunes (âge moyen 19,2 ±0,5 ans; OR 1,5; IC 95% 1,0-2,3) [130] et chez les femmes d'âge moyen (32,0 ±10,7 ans; OR 1,5; IC 95% 1,09-2,14) comparativement aux femmes non-fumeuses [131]. Chez les fumeuses, la prévalence du VPH augmente avec l'intensité du tabagisme mesurée en nombre de cigarettes par jour. En effet, Vaccarella et coll. (2008), dans une étude multicentrique de l'IARC (n=10577, âge moyen 41,4 ans) a montré que fumer au moins 15 cigarettes/jour était associé à une prévalence de VPH deux fois plus élevée comparativement aux femmes n'ayant jamais fumé (OR 2,01; IC 95% 1,34-3,03) [132]. Cependant, cette association n'était ajustée que pour l'âge, le nombre de partenaires sexuels et le pays d'étude. D'autres études n'ont pas confirmé le rôle du tabagisme, de l'alcool [129] ni celui de l'usage de drogues sur l'infection VPH [133]. L'incertitude des études sur le rôle du tabac, de l'alcool ou des drogues proviendrait du fait que la consommation de ces substances serait un reflet des autres comportements sexuels non mesurés, mais relatifs à l'infection VPH [104].

2.2 Infection VPH et issues négatives de grossesse

2.2.1 Évidence épidémiologique

En général, l'importance des dommages sur l'évolution de la grossesse suite à une infection VPH intra-utérine peut aller de l'absence de complications à la mort in-utéro [21] en passant par l'avortement [15], les troubles hypertensifs liés à la grossesse [16], l'accouchement prématuré [13] ou le retard de croissance intra-utérin [134]. La plupart des études sont focalisées sur la relation entre l'infection VPH et l'avortement spontané et l'accouchement prématuré.

En général, le rôle du VPH dans l'avortement spontané a été investigué en comparant la présence du VPH dans le placenta suite à l'avortement spontané d'une part et d'autre part suite à l'avortement volontaire [15] ou à l'accouchement à terme [14, 19, 20]. En se basant sur ces études individuelles, le rôle de l'infection VPH sur l'avortement spontané n'est pas clair. En effet, certains auteurs ont trouvé une association positive et significative entre l'infection VPH placentaire [15] et l'avortement spontané alors que d'autres n'ont pas trouvé d'association [19, 20, 135]. Parfois, la prévalence de l'infection VPH placentaire [20] ou cervico-vaginale [22] s'est trouvée plus élevée en cas d'accouchement à terme que

d'avortement spontané. Par ailleurs, selon des études in vitro, une grande partie des avortements associés au VPH surviendraient tout au début de la grossesse et passeraient ainsi inaperçus [136].

De même, les résultats sur la relation entre l'infection VPH et l'accouchement prématuré sont contradictoires. Pourtant, trois revues ont synthétisé la littérature sur la relation entre le VPH et l'accouchement prématuré [137-139]. Dans la première revue, Huang et coll. ont conclu à une association entre l'exposition au VPH et l'accouchement prématuré (OR 2,12; CI95% 1,51-2,98). Cependant, malgré des analyses en sous-groupes pour explorer l'hétérogénéité considérable entre les études (I^2 61%, p 0,008), cette revue avait encore certaines limites. Par exemple, la détection du VPH avait été faite bien avant la grossesse (jusqu'à trois ans avant) ou postnatale dans trois des huit études incluses [137]. Pourtant, sur la base des études expérimentales, la grossesse constitue la "période fenêtre" d'exposition pendant laquelle le VPH exerce son « effet délétère » sur l'issue de la grossesse. Par conséquent, compte tenu de la probabilité de clairance élevée de l'infection VPH [2], la détection du VPH avant ou après la grossesse pourrait être source d'une erreur de classification de l'exposition au VPH et conduire à une sous-estimation de l'association entre l'infection VPH et l'accouchement prématuré. En outre, la revue de Huang et coll. a suggéré que l'infection par le VPH augmente le risque d'accouchement prématuré chez les femmes de race blanche, mais pas chez les femmes asiatiques. Il convient de noter qu'une telle stratification était basée sur la localisation géographique des études, plutôt que sur des données raciales/ethniques individuelles. Le groupe caucasien comprenait des participantes à des études menées aux États-Unis [11, 13, 16, 18] et Porto Rico [10], et comprenait probablement des Africaines-Américaines ou des Latino-Américaines ou des femmes autochtones. Cependant, à défaut de données individuelles sur la race/ethnie, il serait plus pertinent d'interpréter les résultats selon l'origine géographique des études. En effet, la stratification par origine géographique tient compte non seulement de la composition raciale/ethnique des populations comparées, mais aussi de leurs différences de prévalence du VPH, de comportements sexuels et reproductifs, de statut socioéconomique et des systèmes de santé. Tous ces facteurs peuvent affecter l'exposition au VPH, le risque de base d'issues négatives de grossesse ou les deux.

La seconde revue était une synthèse narrative de la littérature [138]. Sans considérer l'hétérogénéité entre les études incluses, la revue a conclu, de façon aussi ferme que contradictoire, que le VPH "cause" les issues négatives de grossesse tout en recommandant de nouvelles recherches pour tirer des conclusions fermes [138]. Quant à la troisième revue, elle a additionné, d'une étude à l'autre, le nombre de femmes exposées et non exposées au VPH et les issues négatives de grossesse [139]. La revue a conclu à une association significative en comparant la proportion totale de l'exposition VPH avec et sans

issues négatives de grossesse (avortement spontané et accouchement prématuré) [139]. Cependant, des critiques ont été exprimées sur cette façon de combiner, dans une seule valeur, les données issues de plusieurs études [140]. Cette approche (analyse agrégée) considère la somme des données comme si elles provenaient d'une seule et large étude. En plus, elle ne tient pas compte du poids de chaque étude par rapport aux autres études incluses, ni de l'hétérogénéité entre les études [140]. Aucune des revues précédentes n'a exploré l'impact de la qualité des études au regard de la confusion sur le degré de confiance de l'évidence sur l'association entre le VPH et les issues négatives de grossesse. En somme, les limites méthodologiques et le manque d'exploration des causes d'hétérogénéité empêchent une bonne compréhension de l'association entre l'infection VPH et les issues de grossesse.

Par ailleurs, des études de modélisation ont estimé le bénéfice de la vaccination contre les VPH16/18 sur la prématurité à travers la réduction des traitements cervicaux suite à la réduction des lésions cervicales de haut grade [141, 142]. Pourtant, si l'infection VPH a un effet direct sur l'accouchement prématuré, le bénéfice de la vaccination contre les VPH sur la prématurité serait probablement encore plus grand. Cependant, pour appuyer ce bénéfice potentiel de la vaccination, une meilleure évaluation du risque d'accouchement prématuré en lien avec le VPH est nécessaire. De plus, les résultats contradictoires des études précédentes peuvent constituer une source d'inquiétudes pour la femme enceinte infectée par le VPH, mais aussi pour le professionnel de santé. Il y a donc un besoin d'examiner l'ampleur des contradictions entre les études et la qualité globale de la littérature sur la relation entre le VPH et les issues de grossesse. À cet effet, un des objectifs de cette thèse était d'évaluer de façon critique les causes potentielles de l'hétérogénéité entre les études, l'importance de la confusion dans la littérature sur le lien trouvé entre le VPH et les issues négatives en général et l'accouchement prématuré en particulier. En plus, nous avons utilisé les données d'une cohorte de femmes enceintes pour examiner le lien entre le VPH et l'accouchement prématuré. Dans les deux cas (revue systématique et étude de cohorte), notre intérêt sur l'accouchement prématuré était guidé par trois raisons principales. D'abord, sur le plan méthodologique, l'accouchement prématuré partage avec l'infection VPH de nombreux facteurs de risque commun qu'il faut adéquatement contrôler pour minimiser la confusion. Ensuite, sur le plan clinique, l'accouchement prématuré peut être associé au faible poids de naissance [143] ou être la conséquence de la rupture préterme prématurée des membranes ou de la prééclampsie [144, 145]. Ces issues négatives de grossesse ont été aussi associées au VPH [16, 17, 146]. Par exemple, un faible poids de naissance peut être le résultat d'un accouchement prématuré [143]. À son tour, l'accouchement prématuré peut être causé par la prééclampsie [144] ou la rupture préterme prématurée des membranes [145]. Enfin, sur le plan de la santé

publique, l'accouchement prématuré s'accompagne d'un lourd fardeau sur le plan clinique, financier et social suite à une morbidité-mortalité périnatale élevée [147] et aux séquelles à long terme [148].

2.2.2 L'épidémiologie de l'accouchement prématuré

2.2.2.1 Définition

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) définit "l'accouchement prématuré" comme toute naissance avant 37 semaines complètes de gestation (ou 259 jours) après le premier jour des dernières règles [149]. Dans la plupart des cas, la limite inférieure de l'âge gestationnel est fixée à 20 semaines [144]. Mais certains auteurs utilisent comme limite inférieure 23-24 semaines correspondant à un poids fœtal de 500 grammes [145]. Comme la limite supérieure, ces limites inférieures sont aussi arbitraires. En effet, en termes de facteurs de risque, rien ne distingue un accouchement prématuré entre 16-19 semaines de celui entre 20-24 semaines de gestation [150]. Par ailleurs, dans la plupart des recherches, les naissances prématurées excluent les mort-nés. Il faut noter que dans les pays développés, près de 80% des mort-nés sont prématurés. De plus, les mécanismes pathologiques causant une naissance vivante prématuré sont presque les mêmes que pour une mortinaissance prématuré [150]. Quoique ces constatations aient conduit un groupe de recherche à proposer une définition moins arbitraire où l'accouchement prématuré est défini comme toute naissance vivante ou mort-née entre 16^{0/7} et 38^{6/7} semaines de gestation [144], cette nouvelle définition ne semble pas avoir été largement adoptée en clinique ou en recherche. Pour différencier l'accouchement prématuré de l'avortement tardif et par souci de cohérence avec d'autres études, nous utilisons dans cette thèse la limite inférieure de 20^{0/7} semaines de gestation basée sur la définition de l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) [151]. La limite supérieure reste celle recommandée par l'OMS (36^{6/7} semaines de gestation) [149] incluant toute naissance vivante ou mort-née.

2.2.2.2 Méthode d'estimation de l'âge gestationnel

L'âge gestationnel est le plus souvent estimé de deux façons: sur la base des dernières règles précédant la grossesse ou sur la base de la biométrie fœtale échographique [152]. La méthode la plus facile et la plus utilisée est l'estimation par la différence en semaines complètes entre le premier jour des dernières règles et la date de naissance. L'estimation clinique repose sur les mesures biométriques du fœtus par l'échographie [152]. Parfois, l'une ou l'autre des méthodes est couplée à l'examen néonatal de la maturité fœtale à la naissance pour donner une estimation de l'âge gestationnel [153]. Malgré sa facilité d'utilisation, les erreurs de rappel sur la date des dernières règles ou l'irrégularité des cycles menstruels

peuvent fausser l'âge gestationnel et ainsi surestimer ou sous-estimer la fréquence de l'accouchement prématuré [152]. Quant à l'échographie fœtale, elle offre une estimation moyenne de deux à trois jours en dessous de la mesure basée sur les dernières règles. Ce qui peut également surestimer la fréquence de l'accouchement prématuré [144]. Cependant, il faut noter que plus l'échographie fœtale est faite précocement au début de la grossesse, plus précise sera l'estimation de l'âge gestationnel [144].

2.2.2.3 Classification selon l'âge gestationnel

Selon l'âge gestationnel, l'accouchement prématuré peut être classifié en accouchement prématuré extrêmement précoce (avant la 28^e semaine), précoce (entre la 28^e et la 31^e semaine), modéré (entre la 32^e et la 33^e) et tardif (entre la 34^e et la 37^e semaine) [154]. Aux États-Unis tout comme au Canada, la plupart des accouchements prématurés sont modérés et tardifs (32^e et la 37^e semaine) [154, 155]. Au Canada, de 2005 à 2014, 6,8 sur 100 naissances vivantes (IC 95% 6,8-8,0) sont survenues entre 32-34 semaines alors que seulement 1,2 % (IC 95% 1,2-2,3) sont nés avant 32 semaines de gestation [155].

2.2.2.4 Présentation clinique de l'accouchement prématuré

À part l'âge gestationnel, l'accouchement prématuré peut être défini selon la présentation clinique. Ainsi, l'accouchement prématuré peut être spontané ou cliniquement initié. Des conditions maternelles ou fœtales constituent une indication pour un déclenchement d'un accouchement prématuré si la vie de la mère ou du fœtus est menacée [144]. Les causes principales d'un déclenchement prématuré d'un accouchement sont la prééclampsie, le décollement placentaire, le retard de croissance intra-utérin ou des indications que le bien-être fœtal pourrait être compromis [156].

L'accouchement prématuré spontané survient à la suite de deux phénomènes liés. D'une part, on distingue l'accouchement prématuré spontané à la suite d'un déclenchement spontané et prématuré du travail alors que les membranes sont encore intactes. D'autre part, l'accouchement prématuré peut être consécutif à une rupture préterme (avant 37 semaines de gestation) et prématurée (avant le travail) des membranes (RPPM) [144, 157]. La rupture spontanée des membranes est qualifiée de préterme et de prématurée si elle survient respectivement avant 37 semaines de gestation et une heure avant le début des contractions utérines [157]. Dans la plupart des cas, la RPPM conduit inéluctablement à un accouchement prématuré [157]. Le peu de grossesses qui se maintiennent malgré la RPPM, courent un risque élevé d'infection intra-utérine et par conséquent finissent par un accouchement prématuré [157].

Dans la suite du texte, nous utiliserons le terme "accouchement prématuré" si aucune précision sur la nature « spontanée » ou « initiée » de l'accouchement prématuré n'a pas été précisée dans les références citées.

2.2.2.5 La prévalence de l'accouchement prématuré

La fréquence des accouchements prématurés varie selon les pays. Cette variation fait suite à plusieurs facteurs tels que la qualité des données, la différence dans les définitions utilisées, mais surtout la diversité dans les pratiques cliniques et les déterminants socioéconomiques de l'état de santé qui peuvent varier d'une population à l'autre [158, 159]. Par exemple en 2010, la proportion des naissances vivantes prématurées par rapport aux naissances vivantes était estimée à 9,8% aux États-Unis, alors qu'elle était de 7,9% au Canada, 7% en Angleterre, 6,5% en France et 5,9% en Suède [159].

Au Canada, le dernier rapport (2017) de l'Agence de Santé publique du Canada (ASPC) sur la santé périnatale indique qu'en 2014 il y a eu huit naissances prématurées (toutes formes confondues) sur 100 naissances vivantes (8,3%; IC 95% 8,2-8,4%). En particulier, la proportion des naissances prématurées uniques était de 6,3% (IC 95% 6,2-6,4%) en 2014 [155]. Ces données excluent le Québec et montrent une tendance stable depuis 2005 [155]. Pendant la même période, la tendance est restée également stable au Québec [160]. Cependant, la proportion des naissances prématurées sur les naissances vivantes est restée légèrement inférieure à celle de l'ensemble du Canada [160]. En effet, au Québec, la fréquence relative des naissances vivantes prématurées (toutes formes confondues) par rapport à toutes les naissances vivantes oscille autour de 7% depuis près de 15 ans et a été estimée à 7% (IC 95% 6,8-7,2%) en 2016 [160].

2.2.2.6 Le fardeau de la prématurité

La naissance prématurée constitue un facteur de risque majeur de la mortalité néonatale (premiers 28 jours de vie), mais aussi de la morbidité à l'âge adulte [147, 161, 162]. D'une part, l'immatrité de la fonction cardio-respiratoire menace la vie du nouveau-né prématuré dans les premiers jours de sa vie [148]. La prématurité serait directement responsable de 27% des décès survenant dans la période néonatale [162]. En plus, la prématurité serait indirectement impliquée dans au moins 50% de mortalité néonatale en agissant comme un fort facteur de risque de décès par autres causes telles que les infections [162]. D'autre part, les enfants prématurés survivants de la période néonatale sont à risque de complications neuro-développementales et métaboliques plus tard dans sa vie selon l'hypothèse de la programmation fœtale in utero [148, 163]. Cette hypothèse veut que les altérations physiologiques

auxquelles le nouveau-né prématuré est exposé in utero l'exposent plus tard dans la vie à un risque accru de maladies métaboliques telles que l'hypertension et le diabète [148]. De même, la programmation fœtale serait responsable des complications de développement neurosensoriel, pouvant aller des troubles d'apprentissage à la paralysie cérébrale, en passant par des déficits sensoriels [148].

Toutes ces conséquences de la prématurité posent un lourd fardeau socioémotif à la famille et coûtent cher à la société. À titre d'exemple, on estime qu'un enfant né prématuré au Canada coûte près de 89 mille dollars canadiens pendant les 10 premières années de sa vie [147]. Ce coût ne comprend que les soins prénataux et néonataux ainsi que l'éducation spécialisée et n'inclut pas les coûts indirects dus à la perte de productivité des parents [147].

2.2.2.7 Les facteurs de risque de l'accouchement prématuré

L'accouchement prématuré est une condition syndromique causée par de multiples mécanismes physiopathologiques tels que l'infection-inflammation, ischémie ou hémorragie utéroplacentaire, la surdistension utérine ou l'activation endocrinienne fœtale précoce [164]. Ces mécanismes peuvent agir un à la fois, mais le plus souvent, ils interagissent pour déclencher soit le travail prématuré ou la RPPM qui conduisent à l'accouchement prématuré [157, 164]. Du point de vue clinique, l'identification de ces mécanismes étiologiques est indispensable pour la prise en charge d'une grossesse à risque d'accouchement prématuré. Cependant, il faut noter que le mécanisme physiopathologique causant l'accouchement prématuré n'est pas toujours évident. D'où le recours aux facteurs de risque se trouvant en amont de ces mécanismes physiopathologiques éventuels pour suspecter ou expliquer la survenue de l'accouchement prématuré. Du point de vue épidémiologique, la description de ces facteurs distaux permet de caractériser les populations à risque d'accouchement prématuré. Ces facteurs distaux sont en général d'ordre démographique, socioéconomique, comportemental, génétique ou environnemental [165, 166].

Le tableau 3 en annexe décrit 21 facteurs de risque d'accouchement prématuré ayant été évalués dans une revue systématique regroupant des données individuelles de plus de quatre millions de grossesses uniques provenant de trois pays européens (Suède, Slovénie et République tchèque), de la Nouvelle-Zélande et de l'état de Californie [167]. Cette étude a évalué l'association entre chacun des 21 facteurs de risque et l'accouchement prématuré ajustée pour les autres facteurs (tableau 3, en annexe) [167]. Cette étude a montré que l'antécédent d'accouchement prématuré et la prééclampsie étaient les plus fortement associés à l'accouchement prématuré avec des rapports de cotes ajustés de 6,0 (IC 95%

5,8-6,2) et 5,7 (IC 95% 5,4-5,9) respectivement [167]. Également, dans une moindre mesure, l'ethnicité et l'éducation ont été associées à l'accouchement prématuré avec des rapports de cotes de 1,7 (IC 95% 1,6-1,7) et 1,4 (IC 95% 1,4-1,5) respectivement [167].

Dans la plupart des cas, la naissance prématuré reste idiopathique malgré la multitude de facteurs de risque rapportés dans la littérature. En effet, selon les populations, 30% [168] à 65% [167] des accouchements prématurés surviennent sans facteur de risque connu. Autrement dit, même si les facteurs de risque connus étaient éliminés, il persisterait toujours un nombre considérable d'accouchements prématurés inexpliqués. De ce fait, des recherches supplémentaires sont indispensables pour clarifier les accouchements prématurés inexpliqués et ouvrir de nouvelles pistes d'intervention. C'est dans ce sens qu'après avoir montré que le traitement cervical des lésions cervicales de haut-grade est associé à l'accouchement prématuré [169, 170], de plus en plus d'études s'intéressent au bénéfice de la vaccination VPH [141, 142, 171].

2.2.2.8 Traitement cervical et accouchement prématuré

Il existe deux sortes de traitements chirurgicaux des lésions précancéreuses (*cervical intraepithelial neoplasia* : CIN). Ces méthodes ont pour but soit d'extirper (excision) ou de détruire (ablation) la zone dysplasique [172]. Ces traitements se sont montrés très efficaces dans la prévention du cancer du col [169, 172]. Ces modalités ont remplacé l'hystérectomie dans le traitement des lésions précancéreuses du col utérin, avec le bénéfice évident qu'ils préservent la capacité à porter une grossesse [172]. Cependant, la perte de tissus due au traitement causerait un raccourcissement et un affaiblissement du col [173]. En cas de grossesse subséquente, ces séquelles cervicales auraient des conséquences fonctionnelles (production insuffisante du bouchon muqueux) et mécaniques qui aboutissent à la RPPM et à l'accouchement prématuré [173].

Une large et récente méta-analyse Cochrane a synthétisé la littérature existante en tenant compte plusieurs sources de biais potentiels [169]. Cette méta-analyse a évalué le risque d'accouchement prématuré après un traitement conservateur pour la CIN ou cancer du col utérin précoce (Stade IA1) [169]. En incluant 59 études regroupant près de 5,2 millions de femmes, cette méta-analyse a trouvé que globalement il y a une association entre l'antécédent de traitement et l'accouchement prématuré (RR 1,75; IC 95% 1,57-1,96) [169].

Les analyses stratifiées ont montré que l'effet du traitement persiste, mais son ampleur change, selon les différents facteurs de risque de l'accouchement prématuré ou les groupes de référence utilisés. Dans certaines analyses en sous-groupes, le faible nombre d'études incluses a produit des estimations imprécises. Par exemple, en cas de grossesses uniques, l'association reste similaire à l'estimation globale (RR 1,76; IC 95% 1,57-1,98), alors qu'elle baisse et devient non significative en cas de grossesses multiples à (RR 1,14; IC 95% 0,95-1,35) [169]. L'association augmente chez les nullipares (RR 1,92; IC 95% 1,23-2,98) et chez les multipares, mais de façon non significative (RR 2,05; IC 95% 0,95-4,43) [169]. En appliquant un autoappariement chez une même femme multipare, il y a eu plus d'accouchements prématurés à la grossesse après traitement comparativement à la grossesse avant traitement (RR 1,59; IC 95% 1,19-2,13) [169]. L'ampleur de l'association globale était plus élevée pour l'excision (RR 1,87; IC 95% 1,64-2,12) que pour l'ablation (RR 1,35; IC 95% 1,20-1,52) [169]. En particulier, les auteurs ont trouvé que le risque augmente de 24% chez les femmes avec les lésions cervicales non traitées comparativement aux femmes sans lésions cervicales (RR 1,24; IC 95% 1,14-1,34) [169].

En somme, d'après la littérature actuelle, les lésions CIN seraient associées à un accouchement prématuré et leur traitement augmenterait encore plus ce risque [169]. La force de l'association augmente avec l'importance de la profondeur et le volume de l'excision. Cependant, la qualité globale de ces résultats était faible ou très faible, car ils sont issus des méta-analyses basées sur des études observationnelles souvent rétrospectives et de faible qualité [169].

2.2.3 Plausibilité biologique des issues négatives de grossesse

Les études expérimentales [24, 174, 175] et observationnelles [9, 13, 14, 176, 177] s'accordent sur le fait que le VPH cible les cellules du trophoblaste en cas d'infection du placenta. La production de deux types de récepteurs des VPH (heparan/heparan et alpha6 integrin) par les cellules du trophoblaste expliquerait cette prédilection des VPH [175]. Les cellules du trophoblaste jouent un rôle important dans l'implantation du blastocyste dans la muqueuse utérine et par la suite dans les échanges foëto-maternels [175]. De ce fait, la présence des VPH dans le trophoblaste pourrait s'accompagner des troubles fonctionnels à la base des issues négatives de grossesse [29]. Les modèles animaux et les expériences sur les cellules du trophoblaste humain ont largement décrit les conséquences de l'infection placentaire virale en général et par des VPH en particulier sur l'évolution de grossesse. De la littérature expérimentale, il se dégage trois types d'anomalies cellulaires du trophoblaste qui peuvent expliquer la plupart des issues négatives de grossesse observées en cas de présence virale dans le placenta.

2.2.3.1 Apoptose cellulaire

La mort des cellules du trophoblaste ou apoptose cellulaire a été constatée en présence des VPH [13, 26, 27, 178]. Cette mort cellulaire serait consécutive à une augmentation de la dégradation (fragmentation) de l'ADN en présence des VPH [13, 27, 178]. En effet, l'infection du trophoblaste humain par la protéine L1 du VPH était associée à l'apoptose cellulaire après trois jours (OR 3,0; IC 95% 2,4-3,7) et cinq jours de l'infection (OR 5,8; IC 95% 5,6-5,9) comparativement aux cellules contrôles [13]. L'apoptose cellulaire se traduit par diverses anomalies observées dès les premières étapes de la division embryonnaire. En effet, sur un modèle animal (souris) Hennenberg et al., ont démontré que la présence du VPH-16 réduit de 26% la formation de blastocyste et augmente jusqu'à 32% la dégénérescence embryonnaire [26]. Ces anomalies se traduiraient le plus souvent in vivo par un avortement spontané très précoce avant même que la grossesse ne soit cliniquement reconnue [136]. Dans d'autres cas, l'apoptose conduirait à un développement vasculaire insuffisant du placenta avec comme conséquence la prééclampsie ou le retard de croissance intra-utérine [179].

2.2.3.2 Altération de l'adhésion cellulaire

Les études expérimentales ont montré une diminution de l'adhésion et implantation de l'embryon dans la muqueuse utérine [13, 23, 25]. Gomez et al., ont montré que l'adhésion des cellules du trophoblaste diminue de 25-58% entre 3 et 15 jours après l'infection par un plasmide contenant le génome entier du VPH-16 comparativement aux cellules témoins [13]. Les oncoprotéines E5, E6 et E7 du VPH-16 ont été incriminées dans l'inhibition de l'adhésion et de l'implantation du trophoblaste [23, 175]. En effet, il a été établi que dans les cellules du trophoblaste infectées par le génome du VPH-16, les protéines E6 et E7 du VPH inhibent la formation d'E-cadherin, une protéine indispensable à l'adhésion intercellulaire [23]. Encore une fois, ces anomalies de placentation pourraient résulter en un avortement spontané très précoce et difficilement détectable dans la pratique courante [136]. Dans certains cas, la grossesse se poursuit malgré ces anomalies de placentation. Dans ce cas, une implantation sous optimale du placenta dans l'endomètre conduirait à une diminution d'échanges fœto-maternels. Ce qui serait à la base d'une hypoxie placentaire menant à une prééclampsie ou un retard de croissance intra-utérin [29].

2.2.3.3 Hypersensibilité immunitaire

Un modèle animal (souris) a montré que la présence d'un virus de type herpès dans le placenta peut déclencher un dérèglement du système immunitaire fœto-placentaire [180]. Ceci peut déclencher une hypersensibilité aux autres micro-organismes tels que les bactéries [179]. Ainsi, même en absence de

transmission verticale, le fœtus pourrait subir des dommages à la suite des réactions immunitaires fœto-placentaires et maternelles contre la présence virale placentaire [181]. L'importance des dommages sur le fœtus et la nature de l'issue négative de grossesse dépend du degré de la réponse immunitaire [179, 181]. Une réaction immunitaire fœto-maternelle intense cause plus de dommages placentaires. Ce qui aurait comme conséquences un avortement ou un accouchement prématuré spontané [181, 182]. En revanche, en cas de réaction immunitaire placentaire modérée, les conséquences peuvent être variables et s'expliquer par deux mécanismes : (1) une hypersensibilisation aux infections bactériennes ou (2) un déclenchement d'un syndrome inflammatoire fœtal [29, 181, 182]. Le premier mécanisme expliquerait le risque d'accouchement prématuré à la suite de la présence du VPH dans le placenta [29]. En effet, certains auteurs ont supposé que la plupart des complications de grossesse liées à l'infection impliquent d'abord une infection initiale virale qui modifie la réponse immunitaire à la deuxième infection, bactérienne. Cette coinfection entraînerait un dérèglement de la réponse inflammatoire qui déclenche un accouchement prématuré [179].

À la lumière de ces résultats des études expérimentales, il est très probable que si le VPH affecte l'évolution de la grossesse, ce serait à travers les anomalies placentaires ci-haut mentionnées. Cependant, la plupart des études sur le VPH et la grossesse se sont focalisées sur l'étude de la grossesse comme un facteur de risque de l'infection VPH vaginale. Très peu d'études se sont intéressées sur la prévalence de l'infection VPH dans le placenta ni aux déterminants de celle-ci. L'un des objectifs de cette thèse est de combler ce manque d'évidence sur le VPH et le placenta.

2.3 Localisation intra-utérine de l'infection VPH

En plus du placenta, le VPH a été localisé dans le liquide amniotique [183], le cordon ombilical [177], l'endomètre utérin [184] et dans les cellules cancéreuses de l'ovaire [185]. Cependant, le rôle du VPH dans le cancer de l'endomètre [184] et de l'ovaire [58] reste controversé.

Les hypothèses sur les voies de contamination intra-utérine sont par ordre décroissant de plausibilité biologique : (1) la voie ascendante à partir de la muqueuse cervico-vaginale et (2) la voie péri conceptuelle via le sperme [186]. En général, étant donné que l'infection VPH anogénitale reste localisée sans phase virémique, l'infection intra-utérine se ferait essentiellement par voie ascendante à partir de la muqueuse cervico-vaginale [186]. Parfois, les VPH peuvent être détectés à l'intérieur de l'utérus, mais pas au niveau cervico-vaginal pendant la grossesse [177, 187, 188]. Cela peut refléter la nature transitoire de l'infection VPH cervico-vaginale selon les étapes suivantes : infection-élimination-réinfection ou infection-latence-réactivation [85] ou encore représenter un résultat faussement négatif ou positif à l'un des sites

prélevés [187]. Par ailleurs, l'infection pendant la conception serait théoriquement possible, étant donné que les VPH ont été retrouvés dans le liquide séminal [102]. Cependant, quelle que soit la voie de contamination intra-utérine, la présence virale dans le milieu intra-utérin en général et dans le placenta en particulier aurait des répercussions néfastes sur l'évolution de la grossesse [28, 179]. Cependant, deux principales zones d'ombre entourent la présence du VPH dans le placenta : (1) distinguer une vraie infection VPH placentaire d'une contamination lors du passage du placenta dans la filière génitale et (2) dans le cas d'une vraie infection, quels en sont les facteurs favorisants ?

2.3.1 Contamination placentaire et vraie infection placentaire

Dans la littérature, la proportion de détection des VPH dans le placenta varie largement entre 0 [189, 190] et 84% [191] toutes formes prélèvements confondus (frottis ou biopsie) (tableau 4a, en annexe). Cependant, la part de la contamination ne peut pas être écartée lorsque la détection est faite sur des prélèvements à la surface du placenta après sa délivrance [187]. Pour contourner cette contamination placentaire, certaines études ont utilisé des techniques d'hybridation *in situ* telles que le *chromogen in situ hybridization*", permettent de localiser le VPH à l'intérieur des trophoblastes infectés [176, 177, 191]. La proportion de détection du VPH dans les cellules trophoblastiques varie de 4,2% [177] à 11,4% [176] selon les études. D'autres études ont directement recherché le VPH dans les prélèvements placentaires obtenus par choriocentèse [187, 190] ou après césarienne faite avant le début du travail [188]. Dans ces études, la proportion de détection du VPH directement dans le placenta varie de 0% [190] à 5,7% [187]. Ces résultats sur la détection directe du VPH dans le placenta démontrent que le VPH peut réellement se localiser dans le placenta, d'une part. D'autre part, la large variation de la prévalence dans la littérature (0% à 84%, tableau 4a, en annexe) témoigne de l'importance de la contamination probable. Par ailleurs, les différences de prévalence de détection peuvent être expliquées par la portion de la surface du placenta prélevé ou la procédure de prélèvement utilisée [176, 177]. En effet, il a été démontré que l'infection VPH n'est pas homogène partout dans le placenta [176]. Ainsi, avec une surface chorale (face fœtale) estimée à 285cm² en moyenne [192], plusieurs prélèvements sur les deux faces sont nécessaires afin d'obtenir une détection représentative de tout le placenta [193].

2.3.2 Les facteurs favorisant l'infection VPH intra-utérine

L'infection ascendante à partir du tractus génital serait la principale voie de propagation du VPH vers le milieu intra-utérin en général et le placenta en particulier [186]. Ainsi, l'infection VPH placentaire pourrait être associée aux facteurs vus précédemment qui favorisent à la fois la présence et la persistance de

l'infection VPH cervico-vaginale. Seulement quatre études ont jusque-là analysé les facteurs de risque de l'infection VPH placentaire [176, 177, 191, 193]. De ces quatre études, une seule a restreint la population d'étude aux femmes ayant un test ADN VPH cervico-vaginal positif pendant la grossesse [193]. Ambühl et al., au Danemark [176] ont trouvé une association brute entre l'infection VPH placentaire et les antécédents de lésions liées au VPH (condylomes, dysplasie cervicale et le cancer du col utérin) (χ^2 , $p = 0,032$). De même, Sarkola et al., en Finlande [177] ont rapporté une association entre un Pap test anormal pendant la grossesse (au moins ASCUS: *Atypical Squamous cells of Undetermined Significance*) et l'infection VPH placentaire avec un rapport de cotes brut de 5,3 (IC 95% 1,63-17,35). Cependant, il faut souligner que cette forte association, bien que significative, n'était pas ajustée pour aucun des facteurs potentiels de confusion.

Deux phénomènes interliés seraient à la base de ce risque élevé lié aux lésions cervicales [177]. D'une part, la présence de lésions cervicales anormales pourrait s'accompagner d'un niveau élevé de particules virales dans le tractus génital, ce qui augmenterait le risque d'infection VPH ascendante. D'autre part, les anomalies cervicales sont associées à la persistance des VPH. Le type de VPH, défini par le potentiel carcinogène, est le principal facteur viral de la persistance [65]. De même, une infection avec de multiples types de VPH (coinfection) a aussi été associée au risque de persistance [109, 194]. Cependant, la coinfection et la persistance pourraient être la conséquence d'une réponse immunitaire faible [195, 196] ou d'une plus grande susceptibilité génétique de la femme [196] qui, à leur tour, faciliteraient l'infection ascendante [177]. À titre d'exemple, l'infection VIH a été associée à l'infection VPH placentaire [191, 193]. Aussi, les facteurs génétiques tels que certaines classes du système HLA (*Human Leucocyte Antigen*) ont été associés à la persistance [196].

2.4 L'importance de la vaccination contre les VPH

Au Canada comme ailleurs, les premières cohortes de filles vaccinées atteignent progressivement l'âge de procréation [197]. Ainsi, on peut penser que la vaccination pourrait prévenir l'infection VPH chez les futures mères et ainsi éviter les accouchements prématurés et autres issues négatives de grossesse qui seraient liés au VPH. Cependant, les vaccins actuels ne préviennent que les infections par deux à neuf génotypes de VPH sur une quarantaine de génotypes qui infectent la région anogénitale. De plus, la couverture vaccinale optimale reste difficile à atteindre et varie entre les pays et à l'intérieur des pays. Par exemple, selon les données des programmes provinciaux au Canada, la couverture de la 1^{re} dose du vaccin quadrivalent contre les VPH-6,11,16 et 18 variait entre 47% (en 2013-2014, Territoire-du-Nord) et 94% (en 2014-2015, Terre-Neuve-et-Labrador) [198]. Au Québec, la couverture de la 1^{re} dose était de 91% en 2018-

2019 [199]. Le nombre de doses recommandées (deux ou trois selon les provinces) et les coûts élevés (près de 450 \$CAD/trois doses), là où ils doivent être payés par le bénéficiaire, pourraient constituer une barrière à la couverture optimale [200]. Même au Canada où les programmes scolaires de vaccination sont entièrement financés par les fonds publics, les populations défavorisées restent moins couvertes [198]. En plus, la désinformation concernant les vaccins en général, ferait en sorte qu'une part de la population est devenue sceptique face à la vaccination [200]. Ceci laisse penser que l'impact populationnel des vaccins serait moindre si la couverture reste suboptimale [197]. Enfin, le fait que l'infection VPH pendant la grossesse puisse expliquer une partie des accouchements prématurés serait un argument de plus en faveur de la vaccination contre le VPH et l'optimisation de sa couverture.

2.5 Synthèse des connaissances, limites de l'évidence scientifique actuelle et pertinence de la thèse

La prévalence élevée de l'infection génitale par le VPH chez la femme coïncide avec la période où la fertilité est maximale. Aussi, l'infection VPH chez la femme enceinte pourrait altérer l'évolution de la grossesse et être associée aux issues négatives de grossesses, dont la prématurité. Bien que la littérature expérimentale s'accorde sur la plausibilité biologique du VPH sur les issues négatives de grossesse en général et sur l'accouchement prématuré en particulier, les études observationnelles sont équivoques. Deux principales limites relevées dans la littérature actuelle concernent l'erreur de mesure de l'exposition au VPH et le contrôle de la confusion. D'une part, certains auteurs ont tout simplement considéré la présence d'un résultat anormal au test Pap ou la présence des verrues génitales comme une infection VPH. Ce qui peut sous-estimer les associations estimées, à la suite d'un biais d'information non différentielle. D'autres auteurs ont déterminé la période d'infection VPH en dehors de la grossesse. D'autre part, le manque d'ajustement ou la confusion résiduelle dans les études pourraient expliquer les différences observées entre les études. En fait, les études observationnelles sur les facteurs de risque de l'accouchement prématuré sont abondantes. Cela va de soi étant donné l'ampleur du fardeau financier, social et humain occasionné par les naissances prématurés. La plupart de ces facteurs de risque sont communs à l'accouchement prématuré et à l'infection VPH. Cependant, peu d'études ont analysé correctement l'association entre l'infection VPH et l'accouchement prématuré en tenant compte de ces facteurs communs.

Par ailleurs, très peu d'études se sont intéressées aux facteurs de risque de l'infection VPH dans le placenta. L'hypothèse la plus répandue est celle d'une infection VPH ascendante à partir du tractus génital inférieur. De ce fait, on suppose que les facteurs de risque de l'infection VPH génitale seraient les mêmes que pour l'infection placentaire. Or, chez la femme enceinte déjà infectée par le VPH vaginal, les facteurs

augmentant l'infectiosité et la susceptibilité au VPH joueraient un rôle prépondérant plus que les facteurs de transmission. En outre, l'évidence s'accorde sur le fait que si le VPH a un effet sur l'issue de la grossesse, c'est fort probable à travers sa présence dans le milieu intra-utérin. En effet, sur la base des évidences expérimentales sur les autres types d'infections virales (Herpès), l'infection VPH vaginale pendant la grossesse n'aurait pas un effet direct sur l'accouchement prématuré. Plutôt, l'infection VPH vaginale diminuerait la capacité naturelle du col utérin de protection contre les infections bactériennes ascendantes qui déclencheraient le processus d'accouchement prématuré [201]. Par contre, l'infection placentaire au VPH peut non seulement accentuer la réponse immunitaire aux bactéries, mais aussi est associée aux dysfonctionnements trophoblastiques importants qui peuvent entraîner des issues négatives de grossesse, y compris l'accouchement prématuré [29].

En somme, il y a un besoin d'évaluer de manière critique l'étendue de l'incohérence entre les études et la qualité globale de la littérature actuelle sur l'association entre l'infection VPH et les issues négatives de grossesse en général et l'accouchement prématuré en particulier. À cet effet, une revue systématique de littérature considérant la qualité des études et la prise en compte des facteurs de confusion est nécessaire afin de faire la lumière sur l'évidence sur les issues négatives en lien avec le VPH. En plus, il y a un besoin d'approfondir le lien entre le VPH et l'accouchement prématuré au sein de larges études de cohorte avec des protocoles de détection hautement sensibles et spécifiques du VPH en cours de grossesse. En utilisant un devis longitudinal, notre étude va permettre d'investiguer si l'infection du VPH au début de la grossesse, sa persistance pendant la grossesse et sa présence dans le placenta sont associées à la naissance prématuré. Enfin, si cette association est validement établie, elle expliquerait une partie des accouchements prématurés jusque-là non expliquée. Ce qui confirmerait l'impact potentiel de la vaccination anti-VPH sur l'accouchement prématuré. L'étude des déterminants de l'infection VPH placentaire va permettre de mieux comprendre la transmissibilité du VPH vers le placenta.

3 Chapitre 3. Objectifs de recherche

3.1 But de la thèse

Le but général de cette thèse est de mieux comprendre l'association entre l'infection VPH chez la femme enceinte et les issues négatives de grossesse. À cette fin, cette thèse ciblait les objectifs principaux suivants:

3.2 Objectif principal 1

Évaluer systématiquement l'ampleur de l'association entre l'infection VPH et les issues négatives de grossesse dans la littérature et la qualité des évidences sur ces relations.

3.3 Objectif principal 2

Estimer l'association entre l'infection VPH pendant la grossesse et l'accouchement prématuré.

3.4 Objectif principal 3

Identifier les déterminants de la transmission VPH dans le placenta chez les femmes qui ont une infection VPH au premier trimestre.

4 Chapitre 4. Méthodologie

Cette thèse porte sur une revue systématique de la littérature (objectif 1) et sur l'analyse de données effectuées dans l'étude de cohorte HERITAGE (*Human papillomavirus perinatal transmission and risk of HPV persistence among children*) (objectifs 2 et 3). Les sections suivantes donnent une description de la méthodologie utilisée afin de réaliser chacun des objectifs.

4.1 Premier article (protocole de revue systématique et méta-analyse)

Le premier article consiste en un protocole détaillé (PROSPERO; number CRD42016033425) sur les méthodes utilisées pour réaliser le deuxième article; à savoir la revue systématique et méta-analyse sur l'association entre l'infection VPH et les issues négatives de grossesse [44]. Comme il est suggéré actuellement par la plupart des revues scientifiques, la réalisation d'une revue systématique devrait être précédée par la publication de son protocole. Le protocole sert à expliquer *a priori* les stratégies de recherche de littérature, de synthèse et d'évaluation de l'évidence qui seront utilisées dans la revue systématique. Nous avons conçu le protocole de la revue systématique en suivant le guide PRISMA-P (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses Protocols*) [202]. Par souci de transparence, le protocole a été enregistré dans PROSPERO (*International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews*) et été publié [43]. Le devis de la revue systématique et méta-analyse (2^e article) suit les lignes directrices PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) [203] et MOOSE (*Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology*) [204]. Afin d'éviter la répétition, la méthodologie du protocole ne sera pas décrite en détail dans cette section, car elle l'est dans l'article 1 au chapitre 5.

4.2 Deuxième article (revue systématique et méta-analyse)

La méthodologie utilisée dans le 2^e article (revue systématique et méta-analyse) a été détaillée dans le premier article de cette thèse (protocole de la revue systématique) [43]. Pour ne pas nous répéter, nous présentons seulement certains aspects prévus dans le protocole original qui, par la suite, ont été jugés non pertinents compte tenu des données disponibles. Ces différences entre le protocole et la revue portent essentiellement sur la présentation des résultats : 1) nous n'avons pas rapporté dans la revue la statistique T^2 qui quantifie la dispersion absolue des effets réels [205]. Nous avons jugé suffisant de rapporter seulement la statistique I^2 pour quantifier la proportion de variance dans les risques relatifs observés qui reflète la véritable hétérogénéité entre les études plutôt que le hasard [206]. 2) À la suite d'un biais de publication très probable et un nombre d'études insuffisant (<10) pour la plupart des issues de grossesse,

nous n'avons pas non plus estimé l'intervalle de prédiction à 95% autour de l'estimation sommaire. Cette statistique estime l'intervalle dans lequel les effets réels devraient être trouvés dans 95% des futures études similaires aux études dans la méta-analyse [205]. 3) Enfin, nous n'avons pas rapporté les résultats du niveau de confiance dans les résultats de la méta-analyse de chaque issue de grossesse selon l'approche GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) [207], puisque celle-ci s'applique aux lignes directrices cliniques et autres types de recommandations pour la prise en charge de patients. Nous avons insisté plutôt sur les variables et méthodes d'ajustement utilisées dans les articles inclus dans les méta-analyses. Nous avons par la suite commenté dans la discussion et la conclusion sur le degré de confiance dans les résultats de la revue systématique.

4.3 Mise en contexte global du troisième et quatrième article

4.3.1 Étude HERITAGE

Ces deux articles (objectifs 2 et 3) ont été réalisés dans le cadre de l'étude HERITAGE, une étude de cohorte financée par les Instituts de recherche en santé du Canada dont le chercheur principal est la Dre Helen Trottier. Il s'agit d'une cohorte prospective de plus de 1000 couples mères-enfants. Les méthodes de l'étude ont été publiées précédemment [81]. Le recrutement s'est fait en deux phases. La première phase était ancillaire à l'étude prospective 3D (*Design, Discover, Develop*) du réseau l'IRNPQEO (*Integrated Research Network in Perinatology of Quebec and Eastern Ontario*) et s'est déroulée entre novembre 2010 et juin 2012, dans trois hôpitaux : Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine (CHU-SJ), Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) et le Centre hospitalier de St-Mary. Cette première phase a servi d'étude pilote et a permis d'établir la faisabilité (le recrutement, la rétention et le prélèvement des muqueuses) en vue de la seconde phase plus large. Cette seconde phase a recruté les femmes enceintes en consultation prénatale de routine dans deux grands centres hospitaliers de Montréal (CHU-SJ et clinique affiliée, et CHUM) entre février 2015 et octobre 2016. Les femmes ont été suivies jusqu'à l'accouchement et les enfants dont les mères étaient infectées pendant la grossesse ont été suivis jusqu'à 5 et 2 ans pour la première et la seconde phase, respectivement.

4.3.2 Le devis

Un devis prospectif a été utilisé en s'appuyant sur une partie du suivi de la cohorte HERITAGE (Figure 2).

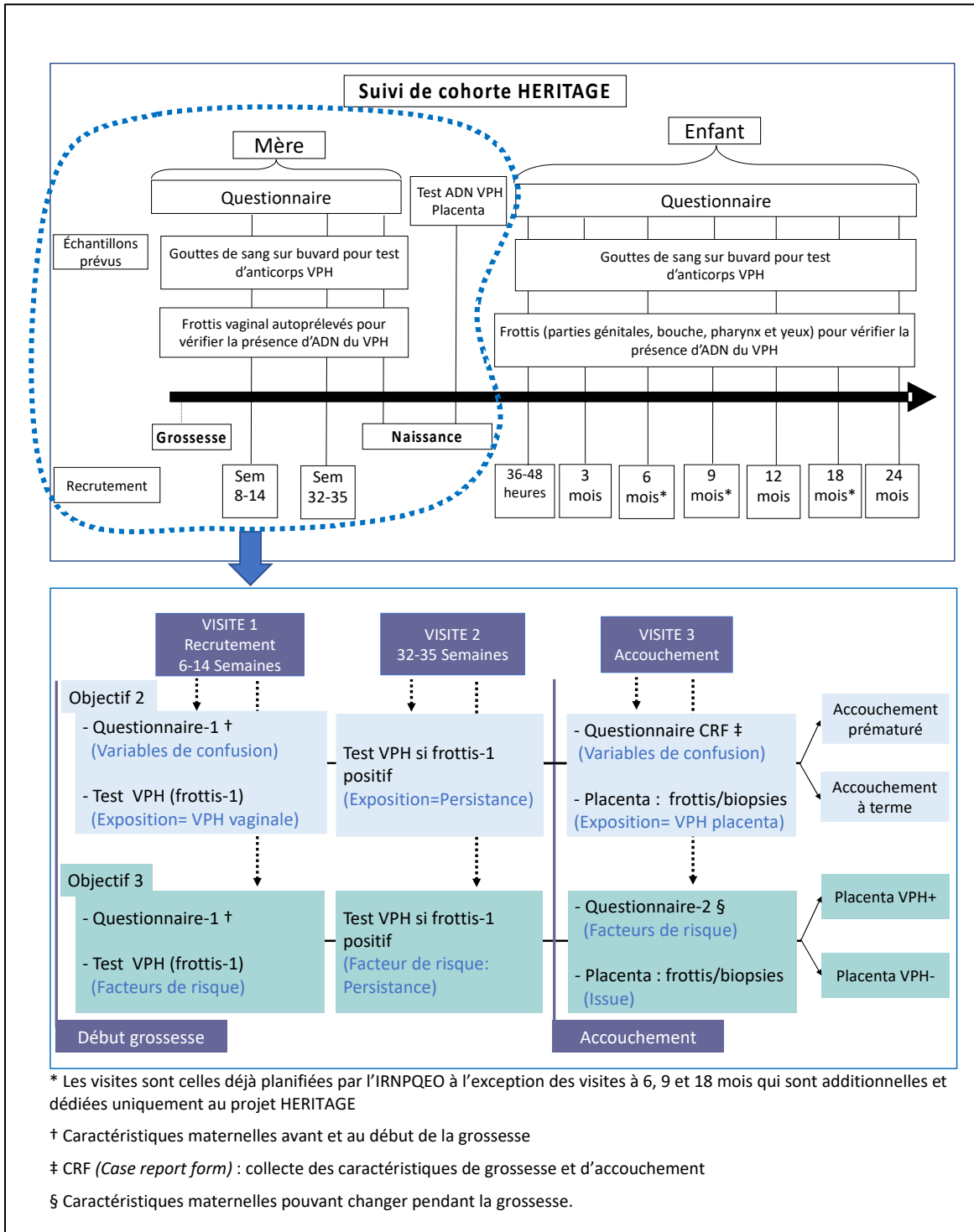


Figure 2. Devis et suivi de cohorte

4.3.3 Population à l'étude

La population à l'étude consiste en un échantillon de femmes en consultation prénatale dans les services d'obstétriques des centres hospitaliers participants. Dans les deux principaux hôpitaux participants, le nombre annuel d'accouchements moyen s'élevait à 2619 au CHUM et 3434 au CHU-SJ (entre 2018-2019) [208]. Ce qui représentait approximativement 8% de tous les accouchements de la province de Québec et 30% des accouchements de la région administrative de Montréal [209]. La première phase pilote a inclus les femmes enceintes entre la 8^e et 14^e semaine de grossesse âgées entre 18 et 30 ans. En seconde phase, étaient éligibles, les femmes âgées d'au moins 18 ans, enceintes entre 6^e et 14^e semaine de grossesse, et prévoyant accoucher dans les centres participants. Les femmes infectées par le VIH ou incapables de fournir un consentement écrit ou de communiquer en anglais ou en français ont été exclues. Au total, 1302 femmes éligibles ont été approchées pendant la période d'étude (207 en 1^{re} phase et 1095 en 2^{de} phase). De ces 1302 femmes éligibles, 80.7% (1051/1302) ont accepté de participer. Les raisons de la non-participation des 251 femmes sont décrites dans le tableau 5, en annexe. Les données des trois premières visites de suivi (1^{er} trimestre, 3^e trimestre et à l'accouchement) ont été utilisées dans cette thèse (voir figure 2). Les femmes ont été suivies jusqu'à l'accouchement avec une rétention de 95.3%. La figure 2 en annexe décrit les critères d'exclusion et les populations à l'étude dans chacun des articles 3 et 4 par rapport à la cohorte HERITAGE. On revient également de façon détaillée sur les critères d'inclusion pour chaque objectif dans les sections suivantes.

4.3.4 Considérations éthiques

Le protocole d'étude a été approuvé par les comités éthiques de la recherche de chaque site participant. La participation était conditionnelle au consentement éclairé et signé. La participante pouvait se retirer de l'étude à tout moment pendant le suivi. Un code anonyme a été attribué à chaque participante pour rendre ses données d'identification confidentielles. L'accès aux bases de données était réservé aux membres de l'équipe de recherche. L'approbation éthique de la présente thèse au sein de la cohorte HERITAGE a été obtenue auprès du comité d'éthique de la recherche du CHU Sainte Justine (annexe 1).

4.3.5 Données collectées au 1^{er} et au 3^e trimestre

Le recrutement a eu lieu entre 8 et 14 semaines de gestation en première phase et 6 et 14 semaines de gestation en seconde phase. Au recrutement, un échantillon vaginal a été autoprélevé. Un second prélèvement a été fait entre 32 et 35 semaines de gestation chez les femmes dont le test VPH au premier trimestre était positif. Les échantillons vaginaux ont été autoprélevés à l'aide d'un coton-tige (Copan®).

Après le prélèvement, l'écouvillon était introduit dans un tube contenant 1,5 millilitre d'un liquide de conservation (PreservCyt®). Les tubes étaient gardés à la température ambiante avant d'être acheminés vers le laboratoire pour analyses de détection du VPH.

À la visite de recrutement, les participantes ont répondu à un questionnaire autoadministré (annexe 2). Le questionnaire au 1^{er} trimestre a collecté l'information sur les caractéristiques maternelles : (1) considérées comme peu ou pas changeantes avec le temps et (2) des comportements dans l'année précédant la grossesse. Les questions portaient sur les aspects démographiques et socioéconomiques, les antécédents de santé reproductive (parité et gravidité), les antécédents relatifs au VPH (lésions cervicales et traitement cervical), l'activité sexuelle, le tabagisme, la consommation d'alcool, et l'usage de drogues.

4.3.6 Données collectées à l'accouchement

Immédiatement après l'accouchement, les placentas étaient recueillis par un membre de l'équipe de recherche. En cas d'accouchement pendant la nuit ou la fin de semaine, l'équipe de recherche était avisée par téléavertisseur. Dans ce cas, les placentas étaient conservés au frigo à 4-8 degrés Celsius, et les prélèvements étaient faits dans moins de 12 heures suivant l'accouchement. Les procédures de prélèvement des frottis et biopsies placentaires ont été standardisées afin de diminuer les risques de contamination (annexe 3). Nous avons collecté les frottis et biopsies de la façon suivante :

- Sur la face foetale :
 - Un frottis sur chacune des zones centrale et périphérique sur la membrane amniotique
 - Un frottis sur chacune des zones centrale et périphérique, après avoir retiré la membrane amniotique (en 2^e phase de l'étude)
 - Deux biopsies, chacune sur la zone périphérique et centrale (après avoir enlevé la membrane amniotique, en 2^e phase de l'étude).

- Sur la face maternelle :
 - Un frottis, chacun sur la zone centrale et périphérique.
 - Deux biopsies, chacune sur la zone périphérique et centrale.

Les prélèvements de la zone périphérique et centrale ont été faits afin d'assurer la représentation de l'ensemble du placenta. À la fin, comme le montre la figure 3 ci-dessous, les deux frottis sur la membrane et les deux frottis sous la membrane amniotique ont été respectivement combinés dans un même tube (P10 et P11) contenant 1,5 millilitre d'un liquide de conservation (PreservCyt®). Les deux frottis (central et périphérique) sur la face maternelle ont été également combinés dans un même tube de conservation

(P12). Les tubes contenant les frottis ont été gardés à la température ambiante avant d'être acheminés vers le laboratoire. Au total, quatre biopsies ont été prélevées et chacune a été directement conservée dans un tube cryogénique à -80 ° Celsius.

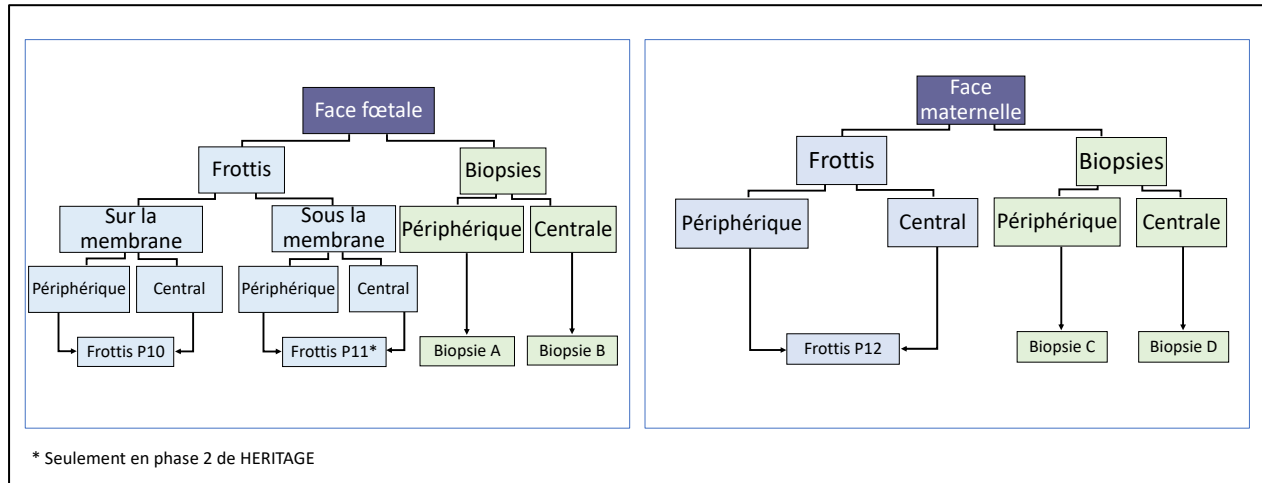


Figure 3. Frottis et biopsies placentaires

À l'accouchement, les participantes dont le test VPH au premier trimestre était positif, ont répondu à un second questionnaire qui a porté sur les caractéristiques ou comportements qui peuvent changer ou survenir au cours de la grossesse : résultats de tests cytologiques anormaux, le tabagisme, la consommation d'alcool (annexe 3). Une partie de l'information recueillie à l'aide des deux questionnaires HERITAGE (annexes 2 et 3) a été utilisée pour étudier les objectifs 2 et 3.

4.3.7 Données collectées dans le dossier médical

Les données sur la grossesse et sur le déroulement de l'accouchement ont été extraites des dossiers médicaux. À cette fin, un formulaire standardisé (*Case report form*, annexe 4) a été utilisé pour recueillir les données du dossier médical électronique de l'ensemble des femmes de la cohorte. Ainsi, l'antécédent d'accouchement prématuré a été recherché dans le dossier médical pour chaque femme ayant déjà eu au moins un accouchement. De même, l'antécédent de traitement de lésions cervicales a été validé dans le dossier médical de toutes les femmes ayant rapporté dans le questionnaire de recrutement avoir eu une histoire de test de cytologie anormale. Également, nous avons extrait à partir du dossier médical le diagnostic du diabète gestationnel, de l'hypertension gestationnelle, et des infections urinaire ou génitale au cours de la grossesse à l'étude. Enfin, nous avons extrait du dossier médical, la présentation clinique du travail d'accouchement (travail spontané, induction du travail, ou césarienne élective), le déroulement de l'accouchement (date et heure du début de travail, date et heure de la rupture des membranes, date et

heure d'accouchement), et le mode d'accouchement. La description des variables utilisées dans les articles 3 et 4, leurs options de réponses et le codage des réponses sont détaillés dans les tableaux 6 et 7, en annexe.

4.3.8 Détection de l'ADN-VPH et génotypage

Le *Linear Array HPV genotyping assay* (Roche Molecular Systems®) a été utilisé pour détecter les VPH dans les prélèvements cervicovaginaux et placentaires. Le *Linear Array* est un protocole de réaction en chaîne par polymérase (PCR) basé sur la co-amplification des séquences de l'ADN du VPH et de la β -globine. Les échantillons qui étaient à la fois β -globine et VPH négatifs ont été jugés inadéquats et ont été exclus des analyses. Le *Linear Array* peut détecter jusqu'à 36 génotypes de VPH à savoir les types 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 34 (anciennement connu sous le nom de type 64), 35, 39, 40, 42, 44 (anciennement appelé type 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. Le génotype 52 a été détecté avec une sonde qui réagit également de manière croisée avec les types 33, 35 ou 58. Les échantillons positifs pour le VPH-52 et contenant au moins l'un de ces types à réactivité croisée ont été testés avec un test PCR en temps réel spécifique au VPH-52 [210].

Nous avons regroupé les différents génotypes selon leur risque oncogène et avons créé différentes catégories de l'exposition. Nous avons classé les types spécifiques de VPH par risque oncogène : HR-VPH (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73 et 82) et LR-VPH (6, 11, 26, 34, 40, 42, 44, 53, 54, 61, 62, 67, 69, 70, 71, 72, 81, 83, 84 et 89) [58-60].

4.4 Méthodes spécifiques au troisième article (Association entre le VPH et l'accouchement prématuré).

4.4.1 Critères d'exclusion

À partir de l'ensemble de 1051 femmes participant à l'étude HERITAGE, nous avons constitué la population à l'étude du troisième article en excluant trois femmes ayant eu un test ADN VPH invalide au 1^{er} trimestre, 16 grossesses multiples, une femme infectée par le VIH, une grossesse molaire, un abandon complet, 41 avortements spontanés et 20 avortements induits. Nous avons aussi exclu 22 femmes ayant déjà subi une perte de grossesse due à une insuffisance cervicale idiopathique et qui ont bénéficié d'un cerclage prophylactique au 1^{er} trimestre pendant la grossesse à l'étude. Nous assumons que ces dernières grossesses se seraient terminées en perte fœtale ou accouchement prématuré, n'eût été le cerclage. À la suite de ces exclusions, 946 femmes enceintes ont été suivies dans l'étude de l'association entre l'infection VPH et l'accouchement prématuré. Cependant, 47 participantes ont accouché dans un centre non

participant à l'étude sans possibilité de les contacter et ont été exclues. Enfin, 899 participantes dont la grossesse s'est terminée par une naissance vivante (n=894) ou une mortinaissance (n=5) après 20 semaines de gestation ont été retenues dans la population à l'étude du troisième article (figure 2, annexe).

4.4.2 Variable dépendante

L'accouchement prématuré constitue la variable dépendante dans l'article 3. Nous avons défini l'accouchement prématuré comme une naissance vivante ou une mortinaissance entre 20^{0/7} semaines et 36^{6/7} semaines complètes de gestation [144, 149]. L'âge gestationnel à la naissance a été basé sur l'âge gestationnel estimé par la biométrie fœtale échographique du premier trimestre, tel que rapporté dans les notes cliniques du dossier de l'accouchement.

Nous avons catégorisé les accouchements prématurés en :

- 1) Accouchement prématuré spontané survenant à la suite d'un travail spontané entre 20^{0/7} semaines et 36^{6/7} semaines de gestation, ou bien à la suite d'une rupture préterme des membranes (rupture entre 20^{0/7} semaines et 36^{6/7} semaines de gestation) ou rupture préterme et prématurée des membranes (rupture entre 20^{0/7} semaines et 36^{6/7} semaines de gestation et avant le travail d'accouchement). Nous avons également comptabilisé comme accouchement prématuré spontané, les menaces d'accouchement prématuré ayant nécessité un cerclage d'urgence après 20 semaines de gestation, peu importe l'âge gestationnel à l'accouchement, en assumant que sans cerclage, ces dernières se seraient terminées en accouchement prématuré (n=5). Trois de ces cinq femmes ayant bénéficié d'un cerclage d'urgence après 20^{0/7} semaines ont accouché chacune à 23, 36 et 38 semaines de gestation et deux autres à 39 semaines de gestation.
- 2) Accouchement prématuré médicalement initié à la suite d'une condition obstétricale telle que la prééclampsie, un retard de croissance intra-utérine sévère ou une détresse fœtale.

4.4.3 Variable indépendante

Nous avons défini les catégories d'exposition suivantes :

- 1) **Infection "VPH globale" au 1^{er} trimestre**, variable binaire (VPH positif/ VPH négatif) : VPH positif si l'un des 36 génotypes de VPH était détecté et VPH négatif si aucun des 36 génotypes de VPH n'était pas détecté.
- 2) **Groupes de génotypes VPH au 1^{er} trimestre**, variable à quatre catégories :
 - a. VPH négatif si aucun des 36 génotypes de VPH n'était pas détecté

- b. Infection au LR-VPH uniquement, si au moins un LR-VPH était détecté et qu'aucun des HR-VPH n'était pas détecté
 - c. Infection HR-VPH autres que les VPH16/18, si au moins un HR-VPH était détecté et les VPH16/18 n'étaient pas détectés
 - d. Infection au VPH16/18, si le VPH16 et/ou VPH18 étaient détectés indépendamment des autres génotypes.
- 3) **Persistence du VPH (Groupes de génotypes VPH au 1^{er} et au 3^e trimestre)**, variable à cinq catégories :
- a. VPH négatif, si aucun des 36 génotypes de VPH n'était pas détecté au premier
 - b. Infection VPH globale et transitoire, si au moins un génotype était détecté au 1^{er} trimestre ou au 3^e trimestre
 - c. Infection au LR-VPH persistante, si au moins un LR-VPH uniquement était détecté au 1^{er} et au 3^e trimestre
 - d. Infection HR-VPH persistante autre que le VPH-16/18, si au moins un génotype HR-VPH autre que le VPH-16/18 était détecté au 1^{er} et au 3^e trimestre
 - e. Infection VPH-16/18 persistantes, si le VPH-16 était détecté au 1^{er} et au 3^e trimestre ou le VPH-18 était détecté au 1^{er} et au 3^e trimestre ou le VPH-16 était détecté au 1^{er} et le VPH-18 était détecté au 3^e trimestre ou le VPH-18 était détecté au 1^{er} et le VPH-16 était détecté au 3^e trimestre.
- 4) **Infection VPH placentaire**, variable binaire correspondant soit à l'absence de VPH ou à la détection d'au moins un des 36 génotypes VPH dans l'un des trois frottis ou dans l'une des quatre biopsies (voir figure 3).

4.4.4 Variables potentielles de confusion

Les variables potentielles de confusion pour l'article 3 proviennent du questionnaire au recrutement et du dossier médical. Le questionnaire à l'accouchement n'a pas été utilisé dans l'article 3, car seules les participantes VPH positives au recrutement ont répondu au questionnaire à l'accouchement. Parmi les informations collectées à l'aide du questionnaire recrutement et extraites des dossiers médicaux, nous avons sélectionné les variables dont la littérature [104, 157, 167] a montré un lien avec l'infection VPH et/ou à l'accouchement prématuré :

4.4.4.1 Caractéristiques maternelles au recrutement

- **L'âge maternel** : variable continue en années complètes, a été calculé à partir de la date de naissance et la date de recrutement.
- **Le groupe ethnique** : variable catégorielle, huit groupes ethniques (Blanc, Latino-américain, Africain, Afro-américain, Autochtone, Asiatique de l'est, Asiatique du sud et Arabe/Asiatique occidental) ont été proposés à la participante (voir questionnaire recrutement, annexe 2). La participante avait le choix de déterminer elle-même au moins un groupe dans lequel elle appartenait. Pour celles qui ne se retrouvaient pas parmi les huit groupes, elles avaient la possibilité de spécifier un autre groupe ethnique. Les participantes qui se sont auto-identifiées comme étant dans deux groupes ethniques différents ont été assignées au groupe ethnique « autre » (ex. Blanche et Latino-américaine, assignée au groupe « autre »). Cependant, la distribution selon l'infection VPH au 1^{er} trimestre a montré qu'il y avait une faible fréquence (n<5) dans certaines cellules. Ainsi, une décision a été prise pour dichotomiser l'origine ethnique en variable binaire : groupe ethnique blanc et autres.
- **Années d'éducation** : variable continue en nombre d'années complétées d'éducation.
- **Usage de cigarette** : au moment du recrutement, le statut fumeur a été catégorisé en deux groupes : 1) les participantes ayant déclaré avoir fumé depuis le début de la grossesse ont été considérées comme fumeuses actuelles et 2) les participantes n'ayant jamais fumé dans leur vie, ayant arrêté de fumer avant la grossesse ou au début de la grossesse, ont été considérées comme non-fumeuses pendant la grossesse.
- **Consommation d'alcool** était estimée en nombre total de jours de consommation d'alcool depuis le début de la grossesse jusqu'au moment du recrutement. Le nombre total de jours de consommation a été ensuite regroupé en trois catégories : 1) non-consommatrices (zéro jour), 2) ayant consommé entre 1 et 4 jours et 3) ayant consommé 5 jours et plus.
- **Nombre de nouveaux partenaires sexuels au cours de la dernière année** : à partir du nombre de partenaires sexuels au cours de l'année précédant la grossesse, nous avons créé une variable catégorielle : 1) aucun nouveau partenaire et 2) au moins un nouveau partenaire.
- **Parité et antécédent d'accouchement prématuré** : l'histoire d'accouchement prématuré au cours des grossesses précédentes a été recherchée dans le dossier médical des

participantes multipares. Il est à noter que cette information fait partie des données colligées de manière standard dans les feuilles de suivi de grossesse au Québec. La variable a été catégorisée en 1) multipares sans antécédents d'accouchement prématuré, 2) multipares avec antécédents d'accouchement prématuré, et 3) nullipares.

- **Vaccination contre le VPH** : variable binaire (oui/non). Les femmes rapportant au moins une dose de vaccin VPH étaient classées dans le groupe des vaccinées.
- **Antécédent de traitement cervical** : variable binaire (oui/non). L'histoire de traitement des lésions cervicales a été recherchée dans le dossier médical des participantes ayant déclaré avoir déjà eu un diagnostic d'anomalies cervicales avant la grossesse. Étant donné le risque bien documenté du travail prématuré associé au traitement, il s'agit d'une information recherchée de manière uniforme et habituellement colligée au dossier de grossesse. Il était aussi possible de consulter le dossier de résultats pathologiques de la majorité des patientes rapportant une histoire de cytologie anormale, permettant ainsi de confirmer la date et le type de traitement.

4.4.4.2 Caractéristiques maternelles pendant la grossesse et à l'accouchement

- **Diabète gestationnel** : variable binaire (oui/non). Le diagnostic de diabète gestationnel posé par le médecin au cours de la grossesse à l'étude a été recherché dans le dossier médical.
- **Troubles hypertensifs liés à la grossesse** : variable binaire (oui/non) a été créée à partir de deux variables binaires : 1) hypertension gravidique diagnostiquée à partir de la 20^e semaine de grossesse, 2) prééclampsie (hypertension gestationnelle associée à au moins un des signes suivants : une protéinurie, un dysfonctionnement d'un des organes vitaux (reins, foie, système nerveux central, troubles de coagulation)).
- **Infection génitale ou urinaire** : variable binaire (oui/non) a été créée à partir de l'information sur l'infection maternelle pendant la grossesse.

4.4.5 Analyses statistiques

4.4.5.1 But de l'analyse

Pour le second objectif (article trois), le but de l'analyse était de mesurer l'association entre l'infection VPH pendant la grossesse et l'accouchement prématuré. Les autres covariables jouent le rôle de facteurs potentiels de confusion dans la relation entre l'infection VPH et l'accouchement prématuré. Dans cette

situation, le but de l'analyse statistique est de trouver une estimation la plus valide possible de la relation entre la variable indépendante (infection VPH) et la variable dépendante (accouchement prématuré) tout en assurant la parcimonie dans le choix des variables de confusion [211].

4.4.5.2 Cadre conceptuel

La revue de littérature a permis d'établir un cadre conceptuel illustrant la relation entre l'infection VPH et l'accouchement prématuré. Ce cadre conceptuel a mis l'accent sur les facteurs potentiels de confusion et les facteurs de risque de l'accouchement prématuré (figure 4). Sur la base de la littérature et des données disponibles, nous avons sélectionné les variables qui respectent les critères d'un facteur de confusion, à savoir : 1) association à l'infection VPH, 2) association à l'accouchement prématuré indépendamment de l'infection VPH et 3) ne pas être une variable médiatrice entre l'infection VPH et l'accouchement prématuré [212]. Ce cadre conceptuel représente aussi les variables qui ne sont pas liées à l'infection VPH, mais qui sont connues comme des facteurs de risque de l'accouchement prématuré. En particulier, nous avons supposé que le traitement cervical ait éliminé tous les tissus dysplasiques / infectés et que l'infection VPH actuelle était en fait une infection sans rapport avec la lésion cervicale qui avait été l'indication du traitement chirurgical. De ce fait, le traitement cervical a été considéré comme un facteur de risque de l'accouchement prématuré. Cependant, nous avons évalué en analyse stratifiée si l'effet de l'infection VPH change selon l'absence ou la présence de l'antécédent de traitement cervical.

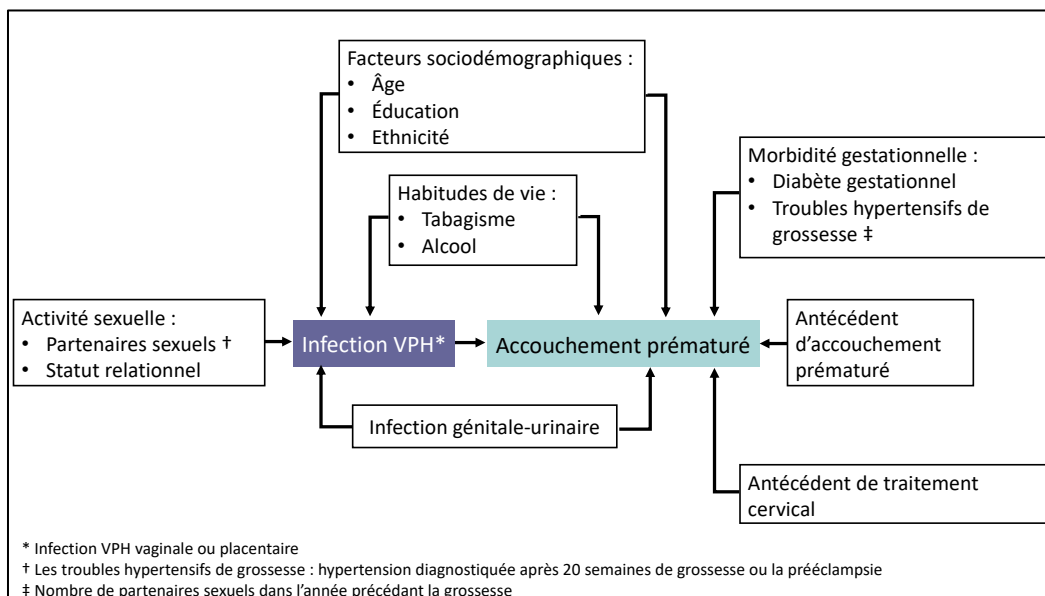


Figure 4. Cadre conceptuel (article 3)

4.4.5.3 Ajustement par la pondération par l'inverse de la probabilité de l'exposition

Dans l'analyse de l'association entre l'infection VPH et l'accouchement prématuré, nous avons affaire à une issue rare ayant de nombreux facteurs de risque. En effet, d'une part, avec une prévalence de l'accouchement prématuré de 8,3% (IC 95% 8,2-8,4%) au Canada [155], on peut s'attendre à environ 70 accouchements prématurés dans notre population à l'étude de 899 femmes enceintes. D'autre part, dans le 2e chapitre de cette thèse, la revue de la littérature a montré que l'accouchement prématuré a de multiples facteurs de risque. Dans le cadre conceptuel (figure 4) on dénombre au moins 10 facteurs potentiels de confusion. L'utilisation de la régression logistique standard impose au moins huit issues par variable indépendante [213]. En dessous de ce seuil, la régression logistique standard produit des estimés biaisés et imprécis [213]. Cependant, dans notre population à l'étude, ce rapport serait d'au plus sept accouchements prématurés par variable. Dans le souci d'atteindre plus de validité et de précision dans nos résultats, le contrôle de la confusion est assuré par la pondération par l'inverse de la probabilité de l'exposition (à partir du score de propension) [213].

Deux scores de propension ont été estimés : un score de propension de l'infection VPH globale au premier trimestre et un score de propension de l'infection VPH placentaire. Le premier score a été utilisé pour les trois catégories d'exposition VPH vaginale.

Dans cette section, nous décrivons les principes qui ont guidé le choix des facteurs prédictifs de l'exposition VPH, les modèles d'estimation des scores de propension, les méthodes quantitatives et qualitatives pour évaluer l'équilibre de la distribution des facteurs potentiels de confusion entre les femmes VPH positives et VPH négatives avant et après la pondération par l'IPTW (*Inverse probability of treatment weighting*).

4.4.5.4 Choix des prédictifs des scores de propension

La sélection des prédictifs des scores de propension a été basée sur la revue de la littérature, sur les facteurs potentiels de confusion et les données disponibles. Les modèles des scores de propension étaient basés sur l'approche présentée par Brookhart et coll. (2006) [214] et Austin et coll. (2015) [215].

Nous avons inclus dans les scores de propension toutes les variables censées être associées à la fois à l'infection VPH et à l'accouchement prématuré [104, 157, 167] : l'âge maternel, les années terminées de scolarité, l'origine ethnique, le tabagisme, le nombre total de jours de consommation d'alcool et les infections urinaires ou génitales. En plus, nous avons inclus dans les modèles des scores de propension les

variables qui ne sont pas liées à l'infection VPH, mais qui sont connues pour être des facteurs de risque de l'accouchement prématuré. Ces variables étaient : antécédent de traitement cervical, antécédent d'accouchement prématuré, diabète gestationnel et troubles hypertensifs induits par la grossesse (selon le cadre conceptuel, figure 4). En incluant ces variables dans les modèles des scores de propension, nous avons l'intention de réduire la variance de l'effet estimé de l'exposition au VPH sans augmenter la confusion [214, 215]. Par ailleurs, les variables qui sont seulement liées à l'exposition au VPH (vaccination contre le VPH et nombre de nouveaux partenaires sexuels au cours de la dernière année) n'étaient pas incluses dans les modèles des scores de propension. Ces facteurs de risque du VPH pourraient augmenter la variance de l'effet d'exposition au VPH sans diminuer la confusion [214, 215].

4.4.5.5 Estimation des scores de propension

Le score de propension de l'infection VPH globale au 1^{er} trimestre a été estimé en utilisant un modèle de régression logistique à l'aide du programme "*pscore*" de Stata. Dans ce modèle, l'infection VPH globale était considérée comme la variable dépendante et les variables indépendantes étaient: l'âge maternel (années), les années de scolarité terminées, groupe ethnique (blanc/autres), le tabagisme (oui/non), le nombre total de jours de consommation d'alcool (aucun, 1-4 fois, ≥ 5 fois), les infections urinaires ou génitales (oui/non), antécédent de traitement cervical (oui/non), antécédent d'accouchement prématuré (multipares sans antécédent d'accouchement prématuré, multipares avec antécédent d'accouchement prématuré et nullipares), diabète gestationnel (oui/non) et troubles hypertensifs induits par la grossesse (oui/non). De même, en utilisant les variables ci-dessus, nous avons généré un score de propension du VPH placentaire.

4.4.5.6 Évaluation de la distribution des scores de propension

Après avoir estimé les scores de propension, nous avons évalué qualitativement la distribution des scores de propension entre les femmes exposées et non exposées au VPH. Nous avons constaté que l'étendue du chevauchement entre ces deux groupes de femmes était satisfaisante (figure 5).

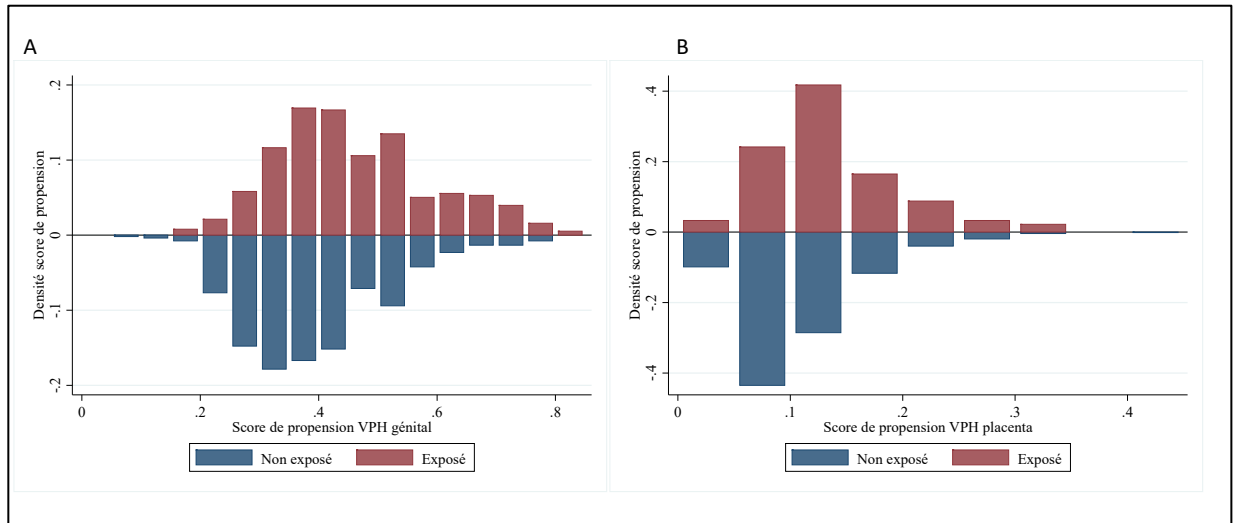


Figure 5. Distribution des scores de propension entre les femmes exposées et non exposées au VPH au 1^{er} trimestre (A) et dans le placenta (B)

4.4.5.7 Estimation de la pondération par l'inverse de la probabilité

Nous avons estimé les poids stabilisés des scores de propension à l'aide du programme "*propwt*" de Stata. Cette technique consiste à appliquer à chaque individu une pondération qui est l'inverse de son score de propension. Dans la suite, nous préférons utiliser le terme anglais "*Inverse probability of treatment weighting*" (IPTW) qui est le plus communément utilisé dans la littérature. Le but de l'IPTW était de créer un échantillon pondéré dans lequel la distribution des variables (incluses dans le modèle du score de propension) est similaire entre les participantes exposées et non exposées au VPH de telle sorte qu'il n'y ait plus de confusion due à ces variables [215].

4.4.5.8 Évaluation de la balance des covariables

Nous avons vérifié avec la figure 6 (tableaux 8 et 9, en annexe) l'équilibre des facteurs potentiels de confusion entre les groupes d'exposition VPH avant et après la pondération par l'IPTW du score de propension. L'évaluation de l'équilibre entre les facteurs potentiels de confusion a été faite en comparant les différences standardisées avant et après la pondération par l'IPTW du score de propension. Nous avons considéré que les facteurs potentiels de confusion avec une différence standardisée de moins de 0.1 (ou moins de 10%) étaient bien équilibrés après la pondération par l'IPTW [215]. La figure 6 montre la distribution des différences standardisées absolues avant et après la pondération par l'IPTW du score de propension de l'infection VPH au premier trimestre et VPH placentaire. Les tableaux 8 et 9 en annexe décrivent les pourcentages de différences standardisées respectivement entre les femmes VPH positives

et VPH négatives au premier trimestre et entre les placentas VPH positifs et VPH négatifs. Les dix différences standardisées des dix variables potentielles de confusion dans l'échantillon original non pondéré variaient entre un minimum de 0,0% et 29,5% pour le VPH vaginal au 1^{er} trimestre et entre 4,7% et 30,8% pour le VPH placentaire. Dans l'échantillon pondéré par l'IPTW, les dix différences standardisées variaient entre 0 et 2,7% pour le VPH vaginal au 1^{er} trimestre et entre 0,0% et 9,7% pour le VPH placentaire. Ces résultats montrent bien que la distribution des variables de confusion est bien équilibrée entre les groupes de femmes comparées après la pondération par l'IPTW.

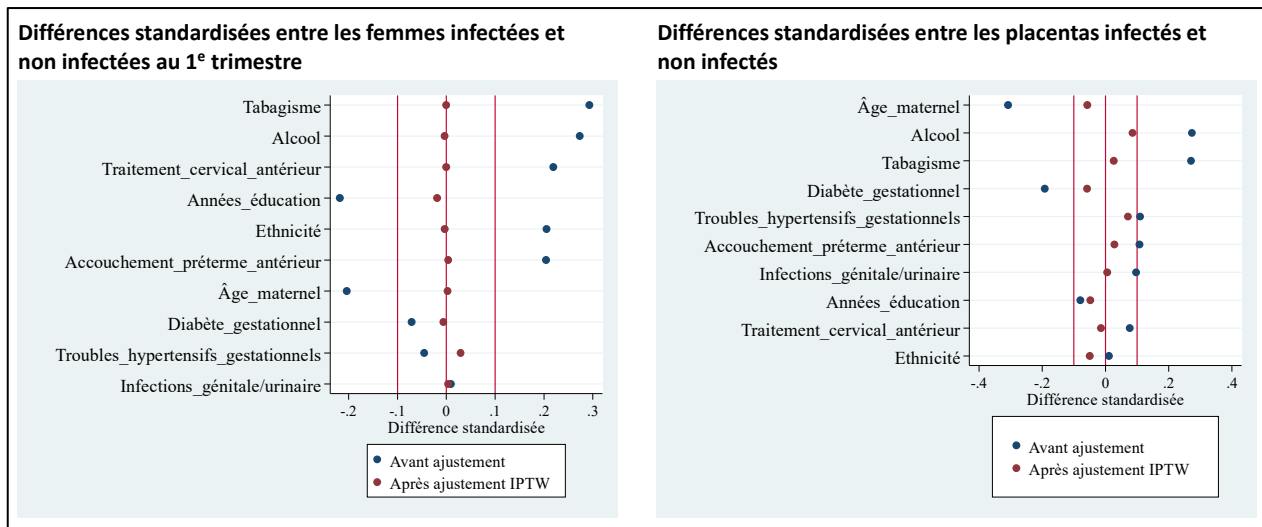


Figure 6. Différences standardisées avant et après la pondération par l'IPTW

4.4.5.9 Évaluation de la validité des poids stabilisés

En plus de l'évaluation graphique de la distribution des scores de propension (figure 5), la validité des scores de propension a été faite par les vérifications de l'hypothèse de positivité (c'est-à-dire toutes les femmes, ont une probabilité non nulle d'être exposées) [215]. Il a été suggéré que si la moyenne des poids stabilisés est différente de 1,00 ou s'il existe des valeurs très extrêmes, cela peut indiquer une non-positivité ou que le modèle du score de propension a été mal spécifié [215]. La moyenne et la déviation standard de l'IPWT étaient de $1,00 \pm 0,30$ pour l'exposition au VPH au premier trimestre et de $1,00 \pm 0,16$ pour le VPH placentaire. Les IPTW de l'exposition au VPH au premier trimestre et du VPH placentaire variaient respectivement entre 0,52 et 2,67 et entre 0,35 et 2,62. Il n'y avait donc pas de preuve de non-positivité ou de spécification erronée des modèles des scores de propension [215].

4.4.5.10 Modèle de régression

Un modèle de régression logistique a été effectué pour estimer l'association (odds ratio (OR) et son intervalle de confiance à 95% (IC 95%)) entre chacune des quatre formes d'exposition VPH et l'accouchement prématuré:

- 1) VPH vaginal, 1^{er} trimestre: négatif versus positif
- 2) Groupes de VPH vaginaux au 1^{er} trimestre: négatif versus LR-VPH uniquement, ou HR-VPH autres que VPH16/18 ou VPH16/18
- 3) Groupes de VPH vaginaux au 1^{er} et 3^e trimestre: négatif versus tout VPH transitoire au 1^{er} trimestre seulement ou LR-VPH persistant ou HR-VPH persistant autre que VPH16/18 ou VPH16/18 persistants.
- 4) VPH placentaire (négatif versus positif).

L'ajustement pour les trois premières formes d'exposition (VPH vaginal) a été assuré en construisant un modèle de régression logistique pondéré par l'IPTW du score de propension de l'infection VPH globale vaginale au 1^{er} trimestre. De même, l'ajustement pour l'infection VPH placentaire a été fait à l'aide d'un modèle de régression logistique pondéré par l'IPTW du score de propension de l'infection VPH globale dans le placenta. La figure 7 ci-dessous décrit le cadre analytique utilisé dans l'article 3. Il faut noter que selon le devis de la cohorte HERITAGE seulement les femmes ayant eu un test positif au recrutement ont été testées au troisième trimestre. De ce fait, les infections incidentes au troisième trimestre n'ont pas été détectées.

Bien que notre devis d'étude se prête à l'estimation du ratio de prévalence, nous avons par convenance présenté les mesures d'association sous forme d'odds ratio. En effet, l'accouchement prématuré n'est pas un événement fréquent au Canada (prévalence de 8,3% (IC 95% 8,2-8,4%) [155]. De ce fait, l'odds ratio estime bien le risque relatif [216]. Cependant, une analyse de sensibilité a été faite en utilisant la régression log-binomiale afin de vérifier si les risques relatifs produits par ce modèle sont similaires aux odds ratios obtenus par régression logistique.

Enfin nous avons effectué trois analyses stratifiées selon trois principaux facteurs de risque de l'accouchement prématuré : antécédent d'accouchement prématuré [157, 165], antécédent de traitement cervical [169], et le tabagisme [217].

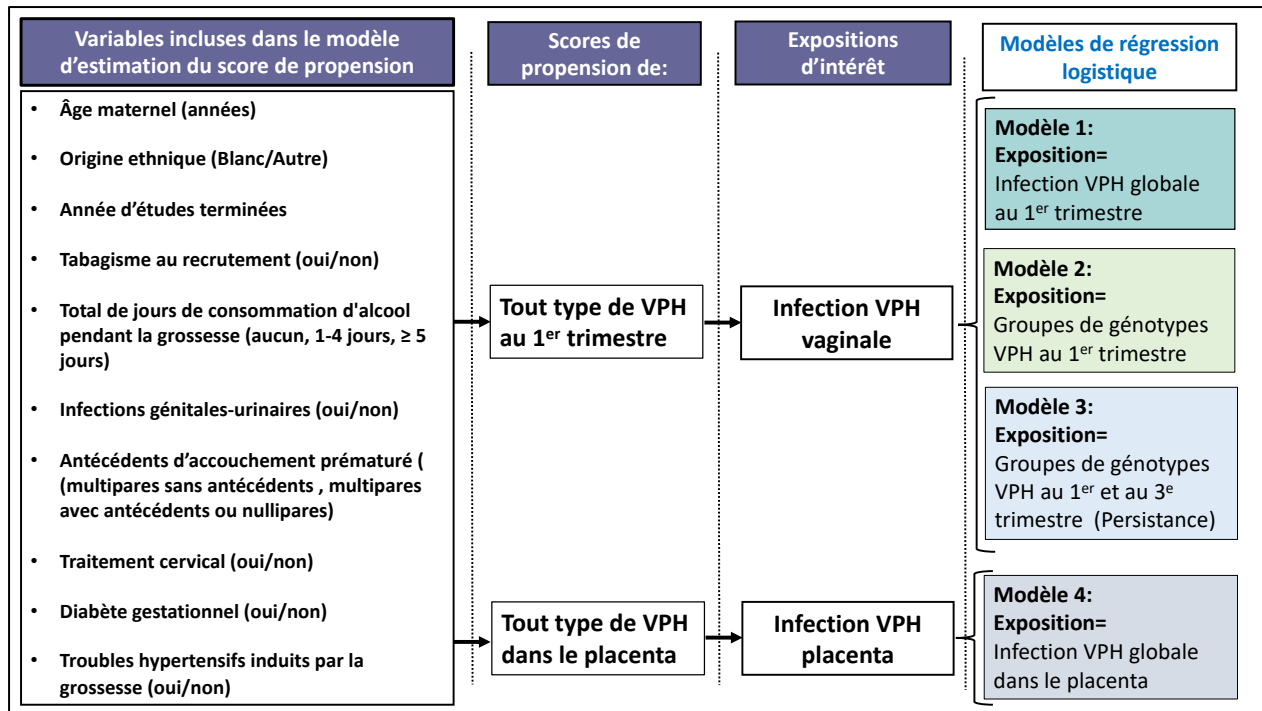


Figure 7. Cadre analytique article 3

4.5 Méthodes spécifiques au quatrième article : déterminants de l'infection VPH au placenta

4.5.1 Critères d'exclusion

De 1051 femmes participant à l'étude HERITAGE, nous avons exclu 626 femmes dont le test ADN VPH était négatif au recrutement, trois femmes avec un test ADN VPH négatif ou invalide au recrutement, une femme infectée par le VIH, une femme ayant complètement abandonné l'étude, neuf avortements spontanés, neuf avortements électifs, et quatre grossesses multiples. À la suite de ces exclusions, 398 femmes enceintes ayant un test ADN VPH positif au 1^{er} trimestre ont été suivies dans le cadre de l'étude des facteurs de risque de l'infection VPH dans le placenta. Par la suite, 28 femmes dont les placentas n'ont pas pu être prélevés et 16 femmes ayant accouché dans un centre non participant à l'étude ont été également exclues. Enfin, 354 femmes enceintes ayant une infection VPH vaginale au 1^{er} trimestre et dont la grossesse s'est terminée par une naissance vivante (n=352) ou une mortinaissance (n=2) après 20 semaines de gestation ont été retenues dans l'étude du quatrième article (figure 2, annexe).

4.5.2 Variable dépendante

L'infection VPH type spécifique dans le placenta a constitué la variable dépendante. C'est une variable binaire correspondant soit à l'absence de VPH ou à la détection de chacun des 36 génotypes VPH dans l'un des trois frottis ou dans l'une des quatre biopsies (figure 3).

4.5.3 Variables indépendantes

L'article 4 était restreint aux participantes VPH positives au recrutement. Ainsi, contrairement au troisième article, les participantes dans le quatrième article ont répondu à deux questionnaires pendant la grossesse. Les facteurs potentiels de risque de l'infection VPH placentaire (quatrième article) proviennent donc du questionnaire au recrutement, du questionnaire l'accouchement et du dossier médical. Les variables qui ont été considérées comme facteurs de risque de l'infection VPH placentaire sont représentées à la figure 8. Les variables suivantes ont été utilisées dans le quatrième article telles que décrites précédemment dans le troisième article : âge, origine ethnique, nombre de partenaires sexuels dans l'année précédant la grossesse, vaccination contre le VPH, antécédent de traitement cervical, infection génitale ou urinaire, diabète gestationnel, troubles hypertensifs liés à la grossesse et l'âge gestationnel. Pour ne pas se répéter, les variables décrites ci-après sont des variables utilisées uniquement dans le quatrième article ou des variables qui ont été définies différemment que dans le troisième article pour tenir compte d'un changement éventuel au cours de la grossesse (tabagisme et consommation d'alcool) :

4.5.3.1 Caractéristiques maternelles au recrutement

- **La parité** : à partir du nombre d'enfants, les participantes ont été catégorisées en nullipare si elles étaient à leur première grossesse et en multipares, si elles avaient déjà eu au moins un enfant.
- **Statut relationnel** : six possibilités de statut marital ont été proposées à la participante (mariée, veuve, divorcée, séparée, célibataire, conjointe de fait ou vivant avec un partenaire). Dans la littérature, le statut relationnel est le plus souvent considéré comme un indice de défavorisation sociale [218]. Cependant, dans cette thèse le statut relationnel est considéré comme un marqueur de l'activité sexuelle. À cet effet, nous avons dichotomisé ces catégories du statut relationnel en une variable binaire (vivant ou non avec un partenaire régulier).

4.5.3.2 Caractéristiques maternelles pendant la grossesse et à l'accouchement

La population à l'étude du quatrième article comprend les femmes dont le test ADN VPH était positif au recrutement et ayant bénéficié d'un second test au troisième trimestre. Ces femmes ont également répondu à deux questionnaires: au recrutement (annexe 2) et à l'accouchement (annexe 3). Certaines caractéristiques telles que la cytologie, le tabagisme et la consommation d'alcool sont susceptibles de changer pendant la grossesse. De ce fait, ces variables ont été reformulées pour refléter ce changement au cours de la grossesse.

- **Cytologie pendant la grossesse** : variable catégorielle collectée au 1^{er} trimestre et à l'accouchement et l'information a été validée dans le dossier médical de la participante. Quatre catégories ont été définies : 1) cytologie normale pendant la grossesse (ou normale récemment avant la grossesse, car selon les directives cliniques le test Pap n'est pas répété en consultation prénatale si une cytologie récente était disponible avant la grossesse) ; 2) ASCUS (*Atypical Squamous cells of Undetermined Significance*); 3) LSIL (*Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion*) et 4) HSIL (*High-grade Squamous Intraepithelial Lesion*). Par la suite, vu le faible nombre de cas d'anomalies cervicales (LSIL et HSIL), nous avons décidé de dichotomiser cette variable en : cytologie normale et cytologie anormale (ASCUS, LSIL et HSIL).
- **Usage de cigarette pendant la grossesse** : variable collectée au recrutement et à l'accouchement et catégorisée en : 1) participantes n'ayant jamais fumé ou ayant arrêté avant la grossesse, 2) participantes qui fumaient au moment du recrutement et qui ont arrêté plus tard au cours de la grossesse et 3) participantes qui fumaient au recrutement et ont déclaré être fumeuses à l'accouchement.
- **Consommation d'alcool** : variable estimée en nombre total de jours de consommation d'alcool depuis le début de la grossesse jusqu'à l'accouchement. Le nombre total de jours de consommation a été ensuite regroupé en trois catégories : 1) non-consommatrices (zéro jour), 2) ayant consommé entre 1 et 9 jours et 3) ayant consommé 10 jours et plus.

4.5.3.3 Infection VPH vaginale pendant la grossesse

- **La coinfection VPH au 1^{er} trimestre** : variable binaire (oui/non). La coinfection a été définie comme la détection de plus d'un génotype dans le prélèvement vaginal du 1^{er} trimestre.
- **Groupes de génotypes VPH au 1^{er} trimestre** : variable à quatre catégories :

- LR-VPH seulement, si un des VPH à faible risque carcinogène était détecté
 - HR-VPH ciblés par le vaccin nonavalent excluant les VPH16/18 (VPH 31, 33, 45, 52 et 58)
 - Autres HR-VPH (35, 39, 51, 56, 59, 66, 68, 73 et 82)
 - VPH16/18
- **Persistence du VPH (Groupes de génotypes VPH au 1^{er} et au 3^e trimestre) :** variable à 3 catégories :
 - Infection VPH globale et transitoire, si au moins un génotype VPH était détecté uniquement au 1^{er} trimestre
 - Infection au LR-VPH persistante, si au moins un LR-VPH uniquement était détecté au 1^{er} et au 3^e trimestre
 - Infection HR-VPH persistante autre que le VPH-16/18, si au moins un génotype HR-VPH autre que le VPH-16/18 était détecté au 1^{er} et au 3^e trimestre
 - Infection VPH-16/18 persistantes, si le VPH-16 était détecté au 1^{er} et au 3^e trimestre ou le VPH-18 était détecté au 1^{er} et au 3^e trimestre ou le VPH-16 était détecté au 1^{er} et le VPH-18 était détecté au 3^e trimestre ou le VPH-18 était détecté au 1^{er} et le VPH-16 était détecté au 3^e trimestre.

4.5.3.4 Caractéristiques à l'accouchement

- **Durée de la rupture des membranes :** le temps (heures) écoulé entre la date et l'heure de rupture des membranes et la date et l'heure de naissance.
- **Mode d'accouchement :** variable binaire; accouchement vaginal et césarienne.

4.5.4 Analyses statistiques

4.5.4.1 But de l'analyse

Le but de l'analyse pour l'objectif 3 était d'identifier un ensemble de facteurs de risque de la présence du VPH dans le placenta. Dans ce cas, il n'y a pas de variable indépendante principale, toutes les variables sont a priori d'intérêt égal. Le but de l'analyse statistique était de trouver un modèle le plus précis possible et parcimonieux [219].

4.5.4.2 Cadre conceptuel

Le cadre conceptuel ci-dessous résume les potentiels déterminants de l'infection VPH dans le placenta (figure 8). Ce cadre conceptuel est inspiré de la synthèse faite par Burchell et al. (2006), sur les facteurs de risque d'acquisition et de transmission du VPH cervico-vaginal [64]. Nous avons adapté cette synthèse au contexte de la grossesse, en supposant que l'infection VPH placentaire est d'origine ascendante. Ainsi, selon leur mode d'action présumé les caractéristiques maternelles considérées comme des potentiels facteurs de risque de l'infection VPH placentaire peuvent être regroupées en deux catégories. D'une part, les facteurs supposés affecter la probabilité d'exposition du placenta au VPH cervico-vaginal et d'autre part, les facteurs censés affecter la probabilité de transmission du VPH au placenta, une fois que le placenta a été exposé au VPH. L'action de ces facteurs favorisant la transmission passerait par une infectiosité ou par l'augmentation de la susceptibilité au VPH [64]. On suppose que chez la femme enceinte déjà infectée par le VPH vaginal, les facteurs augmentant l'infectiosité et la susceptibilité au VPH auraient un rôle prépondérant par rapport aux facteurs d'exposition.

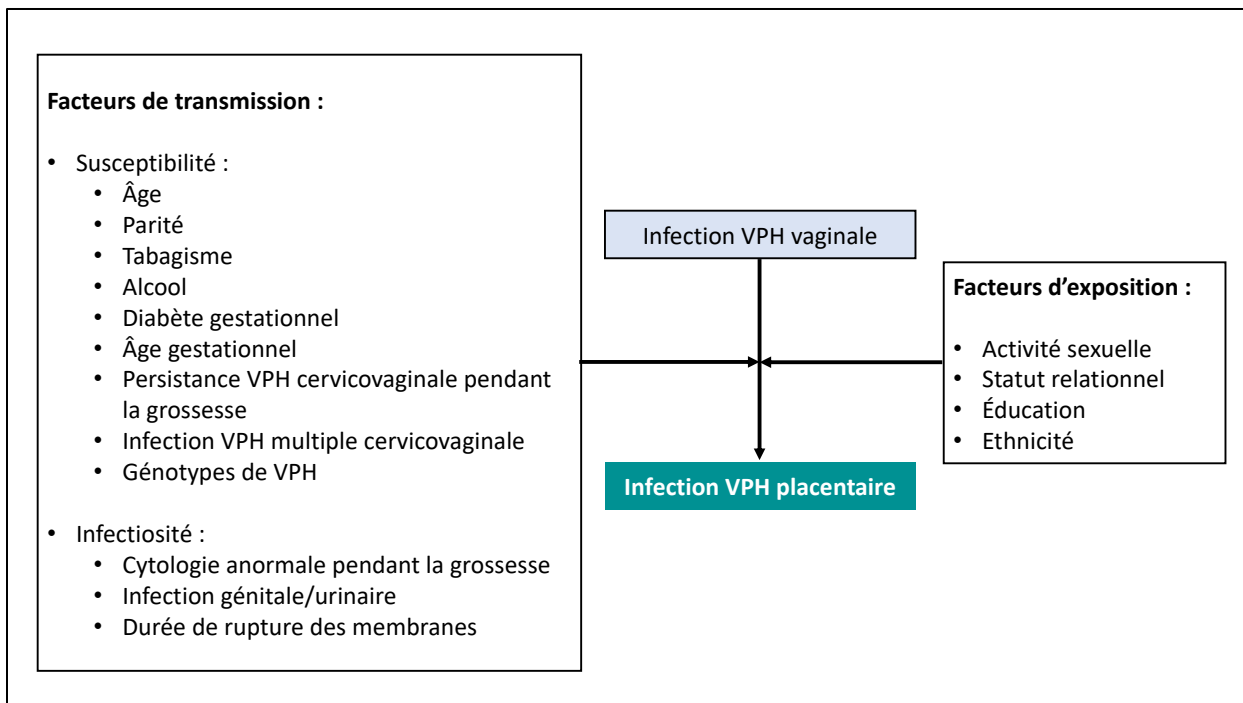


Figure 8. Cadre conceptuel : Facteurs de risque de l'infection VPH placentaire (article 4)

4.5.4.3 Présuppositions aux analyses statistiques

Tel que décrit précédemment, nous avons défini la variable dépendante de l'objectif 3 (article 4) comme une infection VPH type spécifique. Ainsi, jusqu'à 36 types peuvent être détectés dans chacun des placentas. L'analyse de ce type de données où l'issue est une prévalence globale de plusieurs issues chez une même personne peut se faire par la régression logistique standard sous réserve que les différents génotypes de VPH soient indépendants les uns des autres. Cependant, étant donné que les différents génotypes VPH partagent les mêmes facteurs de risque, leur détection serait fortement corrélée [220, 221]. En effet, la probabilité de détecter un type de VPH donné est plus élevée chez les individus présentant au moins un autre type de VPH [220, 221]. Ignorer cette corrélation inter-types peut affecter la précision (sous-estimation de la variance) et ainsi conduire à des inférences erronées [222].

Dans notre cas, chaque placenta représente une grappe où peuvent se retrouver plusieurs génotypes (entre un et 36 génotypes). Nos données comprennent alors deux niveaux : le premier niveau consiste en génotypes de VPH et la participante (son placenta) constitue un second niveau. Pour tenir compte de ce type de données où la variable dépendante est un regroupement ou grappe d'issues corrélées (*clustered binary outcome*) [221, 222], nous avons utilisé le modèle de régression basé sur les équations d'estimation généralisées (*Generalized estimating equations (GEE)*) [221, 222]. Ce modèle a permis d'estimer l'odds ratio moyen entre deux groupes de femmes ayant des différents niveaux d'exposition aux facteurs de risque (c'est-à-dire l'effet moyen de la population) [221]. Une analyse de sensibilité a été faite pour comparer l'utilisation de la régression logistique (où la variable dépendante est une variable binaire définie comme la présence ou non de n'importe quel génotype de VPH dans le placenta) et le modèle GEE (où la variable dépendante est un regroupement ou grappe d'issues corrélées définie comme la présence ou non de génotype VPH spécifique dans le placenta).

4.5.4.4 Construction des modèles de régression

Avant la construction des modèles de régression univariée et multivariée, nous avons évalué, pour chacune des variables continues, la linéarité dans le *logit* de l'infection VPH placentaire à l'aide de la procédure *Box-Tidwell* (programme *Boxtid* de Stata) [223]. Cette procédure consiste en trois étapes : 1) transformation de la variable continue en log naturel, 2) création d'une nouvelle variable interaction de la forme $\text{variable_continue} * \log(\text{variable_continue})$ et 3) entrer cette variable interaction dans un modèle de régression logistique en même temps que la variable originale continue. Si le terme d'interaction est statistiquement significatif ($p < 0.05$), alors la variable indépendante continue d'origine n'est pas liée

linéairement au *logit* de l'infection VPH placentaire. L'âge maternel, le nombre d'années complétées de scolarité, l'âge gestationnel, la durée de la rupture des membranes étaient linéairement associés au *logit* de l'infection placentaire au VPH et ont été modélisés en continu.

Nous avons utilisé le modèle GEE pour estimer les OR bruts et ajustés et leurs IC 95% en tenant compte de la corrélation intraplacentaire entre plusieurs génotypes de VPH. Le lien *logit* a été utilisé comme la variable dépendante, était binomiale (absence ou présence de VPH type spécifique). Une structure de corrélation échangeable a été utilisée, indiquant une corrélation égale entre toutes les paires de génotypes de VPH dans un placenta. En nous référant au cadre conceptuel (figure 8) et aux données disponibles, nous avons d'abord sélectionné 17 variables qui pourraient expliquer l'infection VPH dans le placenta. La construction du modèle de régression des facteurs de risque de l'infection VPH placentaire a suivi trois étapes suivantes :

- a) Un modèle GEE univarié a d'abord été construit pour examiner l'association brute entre chacune des 17 variables présélectionnées et l'infection VPH placentaire. Toutes les variables avec une valeur p (de Wald) < 0,25 ont été sélectionnées dans un modèle GEE multivarié initial. Avant l'analyse multivariée, nous avons évalué la corrélation entre les paires de toutes les variables sélectionnées. Si deux variables étaient corrélées (coefficient de corrélation Pearson $R > 0,3$), nous avons retenu la variable la plus fortement associée à l'infection VPH placentaire.
- b) Un modèle GEE initial multivarié a été construit incluant toutes les variables sélectionnées à l'étape précédente. Aucune variable non significative ($p \geq 0,25$) n'a été forcée dans ce modèle.
- c) Un processus descendant (*backward elimination*) a été appliqué au modèle initial multivarié. Cette procédure a consisté en l'élimination des variables non significatives au seuil de signification bilatérale de 0,05. Une variable à la fois a été éliminée en commençant par la variable la moins significative. Cette étape a abouti au modèle final ne contenant que des variables significatives au seuil de signification bilatérale d'au moins 0,05. Enfin, la présence de la multicollinéarité entre les variables dans le modèle final a été vérifiée par l'indice $VIF > 10$ (*variable inflation factor*), obtenue grâce au programme "*collin*" de Stata.

4.6 Investigation des mécanismes des données manquantes

Pour l'article 3, les données manquantes étaient rares et variaient entre 0,1% et 8,1%, selon les variables (tableau 10, en annexe). Nous avons évalué si la probabilité d'avoir des données complètes pour chacune des participantes dépendait de l'issue après avoir ajusté pour les variables complètes [224]. Nous avons

créé une variable binaire (0 : avoir eu au moins une valeur manquante et 1 : avoir eu toutes les valeurs complètes sur les variables incluses dans les modèles des scores de propension dans l'article 3). Nous avons construit un modèle de régression logistique où la variable dépendante était la variable binaire (incomplète/complète). Les variables indépendantes étaient : l'exposition (infection VPH globale au 1^{er} trimestre), l'issue (accouchement prématuré) et les variables sans valeurs manquantes (âge maternel). Nous avons constaté que la probabilité d'avoir des données complètes n'était pas liée à l'accouchement prématuré, en contrôlant pour l'infection VPH globale au 1^{er} trimestre et pour l'âge maternel. Cela suggère que les valeurs manquantes étaient complètement aléatoires [225]. Ainsi, l'analyse portant seulement sur les données complètes ne serait pas biaisée par les valeurs manquantes [224]. Cependant, une telle analyse portant seulement sur les participantes ayant des données complètes éliminerait 12.6% (113 sur 899) des participantes qui avaient au moins une variable avec une valeur manquante. Par conséquent, dans le souci de précision, nous avons imputé les valeurs manquantes continues et catégorielles par la moyenne et le mode, respectivement.

De même, pour l'article 4, les données manquantes étaient rares et variaient entre 0,4% et 8,1% (tableau 11, en annexe), selon les variables. Nous avons évalué si la probabilité d'avoir des données complètes pour chacune des participantes dépendait de l'issue après avoir ajusté pour les variables complètes [224]. Nous avons créé une variable binaire (0 : avoir eu au moins une valeur manquante et 1 : avoir eu toutes les valeurs complètes sur les variables considérées comme facteurs de risque de l'infection VPH placentaire). Nous avons construit un modèle de régression logistique où la variable dépendante était la variable binaire (incomplète/complète). Les variables indépendantes étaient l'issue (infection VPH globale placentaire) et les facteurs potentiels de risque sans valeurs manquantes (âge maternel, ethnicité, parité, statut relationnel, groupes de génotypes VPH au 1^{er} et au 3^e trimestre, coinfection VPH au 1^{er} trimestre, et l'âge gestationnel). La probabilité d'avoir des données complètes n'était pas liée à l'infection VPH globale dans le placenta en ajustant pour les variables complètes considérées comme prédictors de l'infection VPH placentaire (âge maternel, ethnicité, parité, statut relationnel, groupes de génotypes VPH au 1^{er} et au 3^e trimestre, la coinfection VPH au 1^{er} trimestre et l'âge gestationnel à l'accouchement). Ce qui laisse supposer que les valeurs manquantes étaient complètement aléatoires [225]. Bien que l'analyse portant seulement sur les données complètes ne serait pas biaisée par les valeurs manquantes [224], elle éliminerait 13,8% (34/258) des observations qui avaient au moins une variable avec une valeur manquante. Afin de gagner en précision, nous avons imputé les valeurs manquantes continues et catégorielles par la moyenne et le mode, respectivement.

Dans une analyse de sensibilité, une imputation multiple a été réalisée (en utilisant le programme *Multiple imputation chained equations de Stata*) pour chaque article afin de comparer les résultats obtenus grâce à l'imputation simple (voir analyses de sensibilité, en annexe).

4.7 Calcul du rapport de cote minimal détectable

Le nombre de participantes à la cohorte HERITAGE a déterminé la taille de la population à l'étude dans chaque article. Ainsi, pour chaque article, nous avons estimé a posteriori le rapport de cote minimal détectable avec une population à l'étude fixe de 899 et 354 participantes respectivement au troisième et quatrième article.

4.7.1 Troisième article

Nous avons estimé le rapport de cote minimal détectable de l'accouchement prématuré associé à l'infection au VPH globale au premier trimestre et dans le placenta sur base des données de l'étude pilote [81]. En considérant que 45% (IC 95%, 37-53) des prélèvements vaginaux et 14% (IC 95%, 8-21) des placentas étaient VPH positifs dans l'étude pilote; la taille de l'échantillon de femmes qui ont été incluses dans la population d'étude du troisième article (N=899); avec un niveau de signification bilatéral de 0,05; une puissance de 0,8; la prévalence des naissances prématurées de 6,3% (IC 95%, 6,2-6,4) parmi les naissances vivantes uniques au Canada [155]; l'étude du troisième article pouvait détecter a priori un rapport de cote minimal de 2,01 (IC 95% 2,00-2,03) d'accouchement prématuré chez les femmes VPH positives par rapport aux femmes VPH négatives au 1^{er} trimestre et un rapport de cote minimal de 2,63 (IC 95%, 2,33-3,17) d'accouchement prématuré chez les femmes avec un placenta VPH positif par rapport aux femmes avec un placenta VPH négatif.

4.7.2 Quatrième article

Pour le quatrième article, il n'y avait pas de variable indépendante principale. L'estimation de la puissance de l'échantillon utilisé pour le quatrième article s'est appuyée sur la persistance de l'infection vaginale d'un même génotype VPH pendant la grossesse comme facteur de risque potentiel du VPH placentaire. Nous avons estimé le rapport de cote minimal détectable de l'infection VPH placentaire associée à la persistance de l'infection vaginale au VPH. L'étude pilote a montré que 3,4% (IC 95%, 1,0-8,5) (4/117) des femmes sans un même génotype de VPH persistant durant la grossesse avaient une infection VPH globale dans le placenta. En considérant la corrélation entre la détection des génotypes du VPH dans chacun des placentas; un facteur de correction $n_j/[1+(j-1)*\rho]$ a été appliqué, où $n=354$ (nombre de femmes ayant été incluses dans le quatrième article ; $j = 36$ (nombre des détections de VPH possibles dans chaque placenta

et $\rho = 0,1$ (corrélation entre la détection des VPH dans chaque placenta) [221]. Lorsque la valeur de la corrélation est inconnue, il est recommandé d'utiliser une estimation conservative dans le calcul de la puissance de l'étude [221]. Ainsi, avec $n=354$; un rapport de VPH persistant au VPH non persistant (49/117), un niveau de signification bilatéral de 0,05 ; une puissance de 0,8 ; l'étude était capable a priori de détecter un rapport de cote minimal de 1,77 (1,49-2,59) d'infection VPH placentaire associée à une infection VPH persistante comparativement à une infection VPH non persistante pendant la grossesse.

4.8 Contribution de l'étudiant

Les travaux décrits dans cette thèse s'inscrivent dans l'étude de cohorte HERITAGE. J'ai commencé à travailler sur ce projet en qualité d'assistant de recherche en 2012 au Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, une année avant le début de ma formation doctorale. À ce moment-là, j'ai participé à la rédaction du protocole de la seconde phase du projet. En tant que doctorant, j'ai joué un rôle significatif à tous les niveaux de l'étude HERITAGE, de la collecte des données à la publication des résultats en passant par l'analyse des données.

J'ai proposé les questions de recherche auxquelles répond cette thèse. J'ai élaboré le protocole qui décrit la problématique de l'infection VPH et ses conséquences potentielles sur la grossesse. Dans ce protocole, j'ai défini les objectifs de cette thèse et établi les articles correspondants. Pendant la phase de réalisation du projet HERITAGE, en collaboration avec les membres de l'équipe de recherche, j'ai assuré, en tout temps, le suivi et la récupération des placentas dans les salles d'accouchement du CHU Sainte Justine et dans les cliniques affiliées. J'ai réalisé le prélèvement des échantillons sur les placentas. J'ai transporté les échantillons entre les centres participants. En même temps, j'ai réalisé la recherche systématique et la synthèse de la littérature sur la problématique de l'infection VPH pendant la grossesse et ses conséquences potentielles sur l'issue de grossesse. Par la même occasion, j'ai formé un étudiant en maîtrise aux méthodes de synthèse systématique de la littérature. Cette revue de la littérature a abouti à la publication des deux premiers articles de cette thèse.

Par la suite, j'ai procédé au nettoyage de la base de données utilisées dans le troisième et quatrième article de cette thèse. À cette fin, j'ai assuré la mise en commun de plusieurs fichiers bruts provenant de différents questionnaires et de différents sites participants. J'ai fait le nettoyage de la base de données incluant la recherche et la correction des erreurs. J'ai préparé les variables sélectionnées pour les analyses. J'ai conçu le plan d'analyse et réalisé les analyses statistiques de tous les articles de cette thèse.

Enfin, j'ai rédigé tous les manuscrits se trouvant dans la présente thèse en tant qu'auteur principal de chacun des articles. La contribution spécifique des auteurs est détaillée plus loin pour chacun des articles. D'autres réalisations (publications et présentation des résultats) dans le cadre de la cohorte HERITAGE qui ne font pas partie de cette thèse sont décrites dans mon curriculum vitae en annexe.

5 Chapitre 5. Résultats

5.1 Premier article: Protocole de la revue systématique et méta-analyse

Statut de l'article: Publié

Niyibizi J, Zanre N, Mayrand MH, Trottier H. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal human papillomavirus infection: a systematic review protocol. *Syst Rev* **2017**; 6:53.

Contribution des auteurs:

J'ai conçu la méthodologie de la revue, développé la stratégie de recherche avec Phillipe Dodin, élaboré les outils d'extraction des données, adapté l'outil d'évaluation de la qualité des études incluses, et rédigé l'article.

Nadège Zanré a participé au développement de la stratégie de recherche et a révisé le manuscrit.

Helen Trottier et Marie-Hélène Mayrand ont participé à la conception de la méthodologie de la revue et ont révisé le manuscrit.

The association between adverse pregnancy outcomes and maternal human papillomavirus infection: a systematic review protocol.

Joseph Niyibizi^{1,2}, Nadège Zanré³, Marie-Hélène Mayrand^{1,3} and Helen Trottier^{1,2*}

Author details

¹Department of Social and Preventive Medicine, School of Public Health, Université de Montréal, Pavillon 7101, Avenue du Parc, Montreal, QC H3N 1X7, Canada.

²Department of Social and Preventive Medicine, Sainte-Justine Hospital Research Center, Université de Montréal, 3175 Côte Sainte-Catherine, Room A-830, Montreal H3T 1C5, QC, Canada.

³Department of Obstetrics and Gynecology, Research Centre of University of Montreal Hospital Centre (CRCHUM) and University of Montreal, Tour Saint-Antoine, 850, rue St-Denis, Montreal, QC H2X 0A9, Canada.

Abstract

Background: Human papillomavirus (HPV) is the most prevalent genital infection, especially in young women of reproductive age. In vitro and animal model experiments provide compelling evidence of the harmful effect of HPV on pregnancy outcomes but results from epidemiologic studies are inconclusive. We aim to determine the strength of the relationship between adverse pregnancy outcomes (APO) and HPV infection and assess its consistency across studies, by systematically reviewing the literature.

Methods: The search strategy has been developed on the basis of the PICOS framework: Population (pregnant women); Exposure (HVP infection confirmed by HPV testing); Comparator (pregnant women without HPV infection); Outcomes (miscarriage, spontaneous preterm birth, low birth weight, preterm premature rupture of membranes, pregnancy-induced hypertensive disorders and intrauterine growth restriction) and Study design (observational studies). We will search three information sources: (1) electronic databases (MEDLINE, EMBASE, and EBM Reviews databases); (2) Grey literature (Google Scholar and Web of Science conference proceedings); and (3) citing and cited articles of included studies. Two reviewers (JN, NZ) will independently and in duplicate screen identified articles, select eligible studies, and extract data. Discrepancies will be resolved by consensus and otherwise by discussion with the other authors (MHM, HT). Quality of included studies will be assessed using the Effective Public Health Practice Project (EPHPP) Quality Assessment Tool for Quantitative Studies. We will narratively synthesize extracted data whether meta-analysis is conducted or not. Meta-analysis of each outcome will be performed, and where appropriate, an average measure of association will be computed. We will use the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach to assess and grade the strength of confidence in cumulative estimate.

Discussion: Comprehensive and high-quality evidence of a negative effect of HPV on pregnancy outcomes might be an additional motivation for HPV vaccination. Absence of such relationship could dispel anxiety and reassure HPV-infected pregnant women and clinicians. Findings of a poor level of confidence will allow identification of current knowledge gaps on HPV-pregnancy outcome relationship that need further research.

Systematic review registration: PROSPERO CRD42016033425

Keywords: Pregnant women, Human papillomavirus, Adverse pregnancy outcomes, Systematic review, Protocol

* Correspondence: helen.trottier@umontreal.ca

Department of Social and Preventive Medicine, School of Public Health, Université de Montréal, Pavillon 7101, Avenue du Parc, Montreal, QC H3N 1X7, Canada

Department of Social and Preventive Medicine, Sainte-Justine Hospital Research Center, Université de Montréal, 3175 Côte Sainte-Catherine, Room A-830, Montreal H3T 1C5, QC, Canada. Full list of author information is available at the end of the article

Background

Human papillomavirus (HPV) is the most common sexually transmitted infection in adults [1, 2]. The life-time probability of genital HPV acquisition is estimated to be more than 80% in both women and men by the age of 45 years [2]. The highest incidence rates occur in young adults, just after the onset of sexual activity [3]. Longitudinal studies in young women 17–24 years of age-reported incidence rates ranging from 15.7 to 29.4 HPV infections of all types per 1000 women-months [4]. Cohort studies of women in their thirties showed a lower incidence rate between 5.2 and 13.4 HPV infections any type per 1000 women-months [4].

Similarly, the prevalence is higher in younger than in older age groups. A multi-country meta-analysis estimated the global HPV prevalence at 11.7% (confidence interval 95% 11.6%-11.7%) in women with normal cytology with an important variation within and between geographic regions [5]. The prevalence peaks at around 25 years and decreases thereafter. In some populations, a smaller second peak is observed at 45 years [5, 6].

In men, the prevalence estimates of genital HPV infection vary widely across studies ranging from 1 to 84% [7]. Unlike in women, the HPV prevalence curve in men peaks at older ages and remains steadily high or decreases slightly with increasing age [7].

Fortunately, almost 80% of HPV infections resolve spontaneously within 1–2 years [8]. However, accumulating evidence suggests that HPV infection is more likely to persist during pregnancy [9] and regress after delivery [10–13]. Indeed, the increase of steroid hormones during pregnancy could modify the maternal immune system and contribute to the “tolerance” of the fetus but decrease the ability to clear infections, including HPV [14].

Maternal infections, inflammation [15], and changes in vaginal bacterial microbiota [16] have been recognized as an underlying cause of major adverse pregnancy outcomes (APO) such as miscarriage [17], spontaneous preterm birth [18], and pregnancy-related hypertension disorders [19]. In particular, a recent large multicenter study carried out across eight clinical sites in the USA reported that infections/inflammation are involved in 38% of cases of spontaneous premature delivery [18]. This proportion could even be underestimated, as some of pathogens are underdetected because of the lack of sensitivity of conventional detection techniques and difficulties in taking informative samples when the infection is intrauterine [15]. In addition, some genital infections remain asymptomatic and, as such, are not diagnosed [20].

Especially, HPV infections possess those peculiarities in terms of long-term latency, episodic detectability, and genital as well as intrauterine localization. Indeed, genital HPV infection may have a long-term clinical latency, which either reflects the viral persistence (defined as two or more HPV-positive tests over a certain period [21]) or viral latency (HPV is not cleared but remains undetectable by conventional molecular tests and can eventually reactivate) [22]. Clinical latency may encompass episodic states of viral clearance and recurrence, which can lead to misinterpretation of HPV infection status based only on one or few HPV tests [23]. Furthermore, HPV has been localized in amniotic fluid [24], in placental trophoblastic cells [25, 26] and umbilical cord blood [26, 27]. Sometimes, intrauterine infection does not necessary coincide with cervical infection [25].

In vitro studies [28–30] and animal models [31–33] demonstrated biological plausibility of detrimental effect of HPV on pregnancy outcomes. These experimental studies have shown that HPV can replicate in trophoblasts [30] leading to (1) inhibition of blastocyst formation [32]; (2) failed or suboptimal endometrial implantation of trophoblastic cells [29, 31]; and (3) apoptosis of embryonic cells [33]. Besides these direct effects on placenta cells, it has been hypothesized that HPV-trophoblast interaction may trigger immune hypersensitivity to bacteria leading to pregnancy complications, such as preeclampsia or preterm labor [34].

Along with these experimental evidences, observational studies have investigated the effect of HPV on APO, but their results are equivocal. Some authors have concluded to the association between HPV and APO [35–39], whereas others have not found any association [40–43] or have found that HPV is not an independent risk factor of APO but could potentiate the harmful effect of other genital infections on pregnancy [42, 44].

HPV infections can be a source of anxiety for pregnant women and their family. Indeed, health professionals have the task to answer questions and reassure HPV-positive women attending antenatal clinics on the risk of APO related to HPV infection. With this kind of inconsistent data, systematic reviews are recommended for identification, appraisal, and synthesis of evidence in order to inform policy makers and clinicians [45].

Two reviews [46, 47], both published in 2014, have focused on the question of HPV and pregnancy complications. Bonde et al., reviewed the association between HPV infection and infertility, APO, and the risk of vertical transmission of HPV [46]. This review did not follow any systematic approach to document and synthesize the existing literature. After a narrative assessment of the literature, the authors concluded that more research was necessary to reach firm conclusions on the association between pregnancy

outcomes and HPV [46]. Conversely, Huang et al., conducted a meta-analysis and found a two- fold increased risk of preterm birth in pregnant women infected by HPV (pooled OR 2.12, 95% CI 1.51–2.98) [47]. Although several subgroup analyses were conducted to explore the substantial heterogeneity (I^2 of 61%), this review still contained several limitations such as important exposure measurement bias. Indeed, in three of eight included studies, HPV detection was prior to pregnancy [39, 48] or postnatal [37]. Given the high clearance rate of HPV [8] and considering that pregnancy represents the risk period, measuring exposure out of the pregnancy period might lead to exposure measurement bias. However, the effect of this bias on the pooled estimate has not been assessed.

In addition to the time point of HPV detection, other factors, such as exposure measurement methods (cytology vs HPV test) and characteristics of participants (e.g., other genital infections) acting as confounding factors, could explain the substantial heterogeneity in this review and could have led to a biased estimate. Also, the assessment of confidence in cumulative evidence was limited to publication bias analysis. Finally, there could be residual confounding that may explain the large magnitude effect reported by this meta-analysis.

Clinical trials have shown HPV vaccines to be highly efficacious in preventing infections with the HPV types targeted by the vaccines [49]. There is a growing literature on the promising benefits of HPV vaccination to prevent HPV-related APO [50, 51]. In fact, widespread implementation of HPV vaccination programs is expected to reduce HPV prevalence and diseases related to HPV [49, 52]. Especially, HPV vaccination is expected to reduce incidence of cervical cancer and pre cancers, which will reduce the need for cervical excision and therefore the number of preterm births [46, 50, 53]. However, there is insufficient evidence on the potential harmful effect of HPV on pregnancy outcomes to support this potential benefit of HPV vaccine on pregnancy outcomes.

Given the rarity and limited quality of evidence of previous reviews, there is a need to conduct a systematic review using a clear and reproducible method taking into account limitations of previous reviews (exposure window, measurement of exposure, and uncontrolled confounding). We will follow recommended guidelines to conduct an extensive and systematic search, critically appraise and summarize the search results and thoroughly assess the quality of the overall evidence. We will also use sensitivity analyses to assess the impact of potential limitations. Thus, we will provide a better understanding of contradictory results of previous and recent studies on the effect of HPV infection on pregnancy outcomes. Ultimately, the current review could shed light on the level of confidence in overall evidence on the association between HPV infection and APO.

Objectives

Our main objective is to assess whether HPV infection in pregnant women is associated with APO.

Methods

This protocol will follow the preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P 2015) [54]. In interest of transparency and completeness, a completed PRISMA-P 2015 checklist is provided [see Additional file 1].

Eligibility criteria

The search strategy has been developed on the basis of the PICOS framework: Population, Intervention (or Exposure), Comparator, Outcomes and Study design.

Types of studies

We will include all types of observational studies: cohort (retrospective and prospective), case-control, and cross-sectional studies. We will also consider data from placebo groups of HPV vaccination randomized controlled trials, which might have documented HPV-associated APO.

Population of interest

We will include studies investigating APO in women with and without HPV infection.

Exposure

The exposure of interest is the presence compared to the absence of HPV infection in pregnant women. We will consider HPV infection in all genital sites (vulva, vagina, or cervix), in placenta, or other products of conception (POC). The presence or absence of HPV infection will need to have been proven by a sensitive molecular method. We will include studies reporting either on overall HPV infection or on HPV type-specific infection. Findings from in vitro studies and animal models proved that HPV replication in the trophoblasts is the principal cause leading to various HPV-related APO [28–34]. Practically, it is difficult to distinguish the exact exposure time window, which reflects the period during which the exposure (HPV infection) is having its effects relevant to the outcomes of interest (APO) [55]. We assume that the pregnancy period represents the exposure time window, which is the time period during which HPV infection exerts its deleterious effect on pregnancy outcome. Thus, we will include studies that reported HPV infection during pregnancy. However, the median duration of HPV infection has been estimated at approximately 12 months in a recent multi-country study of healthy women aged over 25 years [8].

Consequently, HPV infection detected prior to pregnancy may persist during pregnancy and even after. Therefore, we will also consider studies that reported HPV detection within 12 months prior to pregnancy and after delivery. The effect of these exposure window assumptions and inclusion of studies that used cytology as exposure measurement will be assessed in sensitivity analyses.

Comparators

The comparison groups will include pregnant women who are not infected by HPV, matched or not for known possible confounders (age, smoking, alcohol, or other genital infections). For the studies on HPV infection in POC, comparators of concern will be POC in women without HPV infection.

Outcomes and prioritization

Prioritization and definitions of the outcomes of interest, with sources of definitions in brackets, are described below:

Primary outcomes

For the purpose of this review, we will primarily focus on APO for which there is a plausible biological HPV role suggested by in vitro studies. Therefore, our main outcomes of interest will include the following:

1. Pregnancy loss (or spontaneous abortion or miscarriage), defined as a nonviable, intrauterine pregnancy with either an empty gestational sac, or a gestational sac containing an embryo or fetus without fetal heart activity within the first 12 weeks of gestation (early pregnancy loss) or within the first 20 weeks (late or second trimester pregnancy loss) (ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists) [56].
2. Preterm birth (PTB), defined as birth between 20^{0/7} and 36^{6/7} weeks of gestation (ACOG) [57]. Studies without distinction between spontaneous and elective preterm birth will be included. Where feasible, this aspect will be assessed in subgroup or sensitivity analysis.

Secondary outcomes

Secondary outcomes consist of APO that have been associated with maternal genital viral infections in general [58] and with HPV in particular [34] or have been linked to primary outcomes [59]. Thus, we will include APO that may be associated with PTB (such as pregnancy-induced hypertensive disorders (PIHD) [59, 60]) or that may be on the causal pathway of PTB (such as preterm pre-labor rupture of membranes (PPROM) [61]). In addition, secondary outcomes will include low birth weight (LBW) as a proxy of PTB [59] and intrauterine growth restriction (IUGR) as a constituent of LBW [59]. We will include studies that

reported on birth defects as almost 50% of early miscarriages are due to chromosomal abnormalities [56]. Likewise, we will consider stillbirths, which are related to infection in general [62] and to most of previous APO such as PIHD, IUGR, and PPROM [63].

The following APO will be considered as secondary outcomes of interest:

1. LBW, defined as a weight of less than 2500 g irrespective of the gestational age (WHO-ICD-10: World Health Organization-International statistical Classification of Diseases-tenth revision) [64].
2. PIHD, including preeclampsia/eclampsia and gestational hypertension. Preeclampsia is a syndrome defined by hypertension (blood pressure of 140 mmHg systolic or higher or 90 mmHg diastolic or higher that occurs after 20 weeks of gestation in a woman with previously normal blood pressure) and proteinuria (urinary excretion of 0.3 g protein or higher in a 24-h urine specimen). Eclampsia is defined as the presence of new-onset grand mal seizures in a woman with preeclampsia. The term gestational hypertension refers to a woman who develops an elevated blood pressure without proteinuria after 20 weeks of gestation and blood pressure levels return to normal postpartum (ACOG) [65].
3. PPROM, defined as membrane rupture before labor and before 37 weeks of gestation (ACOG) [66]
4. IUGR, defined as a fetus with an estimated fetal weight <10th percentile at birth (SOGC: Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada) [67].
5. Birth defects. For practical reasons, we will focus on birth defects that may be noticed at birth and for which there are screening and diagnostic tests during pregnancy [68].
6. Stillbirth, defined as fetal death that occurs during pregnancy at 20 weeks of gestation or greater [63].

Settings

There will be no period or geographical restriction.

Language

There will be no language restriction provided that there is an English or French abstract. Excluded English or French relevant titles without English or French abstract will be provided as an appendix.

Information sources

Our systematic search will target three information sources. We will initially target MEDLINE, EMBASE, and EBM Reviews databases (Cochrane Database of Systematic Reviews, American College of Physicians-ACP- Journal Club, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Central Register of Controlled

Trials, Cochrane Methodology Register, Health Technology Assessment and National Health Service –NHS- Economic Evaluation Database). We will search MEDLINE (PubMed and Ovid interfaces) from 1946, EMBASE from 1981, and EBM (Ovid interface) from 1991 onwards. To ensure a complete search coverage, we will handsearch reference lists of included titles and of any previous review related to our research question. Moreover, we will search for additional relevant titles by screening citations of included articles using Google Scholar or Web of Science.

Finally, in order to identify unpublished studies, we will search grey literature through Google Scholar and Web of Science. Especially, we will search relevant conference proceedings published on websites of international conferences on HPV, such as IPV (International Papillomavirus) and EUROGIN (European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia) conferences.

Search strategy

We will combine three systematic search strategies to identify relevant literature. Initially, for each of electronic databases, a specific search strategy was developed. We have first developed a search strategy for MEDLINE based on Medical Subject Headings (MeSH) and free text words. Our research team developed the terms for MEDLINE on the basis of the eligibility criteria. The search strategy was developed by the principal author (JN) and a health sciences librarian with expertise in systematic literature searching. We combined terms (or exploded terms where possible) using Boolean operators. Terms developed in MEDLINE were adapted for correct use in the EMBASE and EBM Reviews databases. Preliminary search strategies piloted for PubMed, EMBASE, and EBM Reviews data- bases are provided [see Additional file 2].

The second search strategy will target grey literature to identify additional unpublished articles in journals indexed in electronic databases. To maximize identification of more relevant studies, we will combine three complementary grey literature online sources, namely Google Scholar, Web of Science conference proceedings citation index, and International conferences specific websites. Thus, we will search Google Scholar using the following free text words: “pregnancy outcomes” and “papillomavirus”. We will retain relevant unpublished titles, which will be screened according to the eligibility criteria. The same search terms used for MEDLINE will be adapted for Web of Science. We will apply filters within Web of Science search strategy to restrict results to conference proceedings. In addition, we will hand- search for relevant conference proceedings of not formally published studies through online abstract books of IPV and Eurogin conferences.

The third search strategy will target additional relevant titles by searching citations of included articles and of any previous review. We will screen reference lists of included studies and previous reviews

to find relevant cited articles. We will use Google Scholar (or Web of Science) to find citing publications of included articles. Citing and cited articles will be screened using the same inclusion and exclusion criteria as for the two previous search strategies.

Study records

Data management

All titles identified from electronic databases (MEDLINE, EMBASE, and EBM Reviews databases) will be uploaded and combined into an EndNote file (EndNote X7.3). Titles retrieved from Grey literature will be manually entered into EndNote file or uploaded individually from Google Scholar. Using EndNote's auto-deduplication function, we will first automatically find and remove duplicate publications. To avoid any residual duplicate, we will sort the remaining records by author's names and later by titles. For the sake of clarity, all duplicates will be kept into duplicate EndNote subfolder. After duplicates are removed, all remaining records will be saved into an EndNote subfolder.

Selection process

Two authors JN and NZ will independently and in duplicate screen the remaining records in two phases.

At the first phase (screening), a standardized checklist created on the basis of eligibility criteria will be used to screen titles and abstracts [see Additional file 3]. The screening phase will differentiate potentially eligible from non-eligible studies. Thus, study's title or abstract that clearly does not pertain to any of PICOS criteria will be excluded. Studies that cannot be clearly excluded on the basis of title or abstract (uncertain and eligible) will be retained for further assessment.

At the second phase (eligibility), full text reports of all potentially eligible records will be retrieved and independently analyzed by the same two reviewers. A standardized form with explicit and detailed eligibility criteria on the basis of PICOS will be used to screen full text reports [see Additional file 4].

With the aim of reducing errors, a pilot test of the standardized tools will be conducted prior to the complete selection process. At each selection step, a random sample of 10% of records will be used to test screening and eligibility tools. Disagreements will be resolved by discussion between the two reviewers. Any persisting discrepancy will be discussed with the senior researchers (HT and MHM).

In the interest of transparency, a list of excluded studies after full text assessment and detailed reasons of exclusion will be provided in review additional files. A PRISMA flow diagram will summarize the entire selection process. For each selection step, the flow diagram will indicate the number of retained

and excluded records with a short description of the reasons for exclusion.

Data collection process

Data will be extracted from selected studies using a standardized form adapted from the Effective Practice and Organization of Care (EPOC) data collection form [69] (Additional file 4). To minimize errors in data collection, a pilot test of standardized form will be conducted on a random sample of 10% of included studies. The form will be revised as needed to ensure that relevant information is collected. The two first reviewers will independently and in duplicate extract data from full text reports of included studies. Discrepancies will be resolved through consensus and if necessary, by discussion with a third senior author. In the absence of important information (such as the number of APO and total sample size), we plan to contact (with a maximum of three email attempts) the primary author of included studies to obtain missing data.

Data items

Extracted data will include, but not limited to, study characteristics (first author name, country, and year of publication), methods (aim of study, design, unit of observation, definition of APO), participants' characteristics (source population description, inclusion and exclusion criteria, methods of recruitment, sample size, average age, HPV detection procedures, time of HPV detection), and number of each APO within HPV-exposed and HPV- unexposed groups. HPV genotypes will be extracted when possible. Some studies may include a composite measure of APO. We will extract, if possible, frequency of each APO from the composite outcome. If the information on each component of composite outcome is not available, we plan to contact the primary author to obtain missing data (with a maximum of three email attempts); otherwise, we will report the composite outcome with its definition provided in individual studies.

Risk of bias in individual studies

We will use the Effective Public Health Practice Project (EPHPP) Quality Assessment Tool for Quantitative Studies to evaluate methodological quality and risk of bias of included studies. The EPHPP is a standardized tool relevant to evaluate quality of quantitative observational studies [70]. This quality assessment tool mainly encompasses the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) checklist. The EPHPP has acceptable content and construct validity [71] as well as excellent inter-rater reliability compared to the Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool (CCRB) [70]. The EPHPP tool evaluates six domains of study validity: selection bias, study design, confounders, blinding, data collection method, and withdrawals/dropouts [72]. Each of six domains can be rated as strong, moderate, or weak. Based on

individual domain ratings, the quality of each included study will be globally scored as either (1) strong (no weak individual domain rating); (2) moderate (one weak individual domain rating), or (3) weak (two or more weak individual domains ratings) [72]. This bias and quality assessment will be independently and in duplicate carried out by the two first reviewers. We will compute agreement in individual domain ratings between reviewers for each included primary study based on the Cohen kappa coefficient. Discrepancies and study component ratings with kappa values below 0.80 will be resolved through discussion. Unresolved disagreement will be discussed with a third author. Differences among studies revealed by quality assessment of primary studies will guide, where appropriate, subsequent subgroup, or sensitivity analyses [73].

Data synthesis

The purpose of our data synthesis will be twofold: (1) a narrative synthesis through which we will summarize and discuss findings of included studies and (2) a statistical analysis whereby we will investigate relationship between APO and HPV infection.

Narrative synthesis

We will narratively synthesize included studies whether meta-analysis is appropriate or not. For the purpose of transparency and reproducibility, we will adopt, where applicable, the narrative synthesis guidance proposed by Popay et al. [74]. The guidance describes a framework of four elements on which the narrative synthesis may be based: (1) developing a theory of how the intervention works, why, and for whom, (2) developing a preliminary synthesis of findings of included studies, (3) exploring relationships within and between studies, and (4) assessing the robustness of the synthesis. It is not required to proceed linearly or to apply all four elements in narrative synthesis. However, one chooses the elements to be employed depending on the nature of research question being reviewed [75]. According to the objective of this review, we plan to use only the 2nd and 3rd elements of this guideline.

We will initially present findings first by primary outcomes and then by secondary outcomes. We will use tabular summary to synthesize individual studies characteristics and results (direction and magnitude of effects). In addition, we will explore factors which might explain differences in direction and size of effect within the included studies [45, 74]. With particular consideration to potential confounders, we will assess results in light of participant's characteristics and exposure measurement differences. Without computing a pooled estimate, we will visually assess the dispersion of effect estimates from primary studies using forest plots. We will finally conclude the narrative synthesis by an assessment of publication bias and strength of overall evidence.

Statistical analysis

We anticipate that there will be much variability between included studies because of clinical diversity (variability in the characteristics of participants, exposure measurement and outcomes) and methodological diversity (variability in study design and risk of bias). Thus, we will conduct a meta-analysis using Der Simonian-Laird random-effects model for each primary and secondary outcome [76]. We assume that included studies will report dichotomous outcomes data from HPV-exposed and HPV-non-exposed pregnant women or products of conception. We will then, for each study, compute a weighted measure of association as relative risk (RR) estimated with the comparison of exposed women to unexposed women. However, it is worth mentioning that focusing data analysis solely on the average measure of random effects may be misleading [77]. We will therefore put emphasis on the analysis of the dispersion of the measures of association of individual studies rather than focusing on summary estimates yielded by meta-analyses. This analysis will be focused, but not be limited to, the assessment of the extent of inconsistency, the amount of dispersion, and the causes of heterogeneity. Particularly, heterogeneity assessment will include investigation of the effect of the major limitations of previous reviews: exposure window, measurement of exposure, and uncontrolled confounding. All statistical analyses will be conducted using STATA 14 (StataCorp. 2015. Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP.).

1. Assessment of the extent of inconsistency

We will use forest plots to represent the dispersion of observed RRs. Along with the forest plot, we will compute I^2 statistic (with its 95% CI) to formally quantify the proportion of variance in observed RRs that reflects the true heterogeneity between studies rather than chance [45]. According to criteria of Higgins et al., we will consider I^2 of more than 50% as substantial heterogeneity [45].

2. Assessment of the amount of dispersion

In addition to I^2 , we will report T^2 statistic as the absolute amount of dispersion of true effects, especially in case of meta-analyses with few studies [77]. We will also compute the 95% prediction interval to estimate the range within which a hypothetical new true measure of association is expected to be found in 95 of 100 cases [77].

3. Investigating the causes of heterogeneity and limitations of previous reviews

(a) Subgroup analyses and meta-regression

We will investigate through subgroup analyses how clinical and methodological variability influence the

pooled measure of association. Although both clinical and methodological diversity lead to statistical heterogeneity [45], we assume that clinical factors may vary more across included studies than methodological factors. Thus, clinical diversity could be more prone to affect the clinical meaningfulness of an average summary estimate and heterogeneity than methodological diversity. Subgroup analyses will therefore be focused on the assessment of the effect of key characteristics of participants identified from literature, which may be associated with the primary outcomes of interest and uncontrolled in previous reviews. Thus, we will conduct subgroup analyses based on, but not limited to, maternal age, parity, race, smoking, drug use, genital infections, and prior APO. We will also group and compare studies that have matched/controlled and not matched/not controlled data on some of these key variables (age, parity, and smoking). Where appropriate, we will conduct a meta-regression on the basis of study average or proportion values of key participant's characteristics.

(b) Sensitivity analyses

We will assess robustness of our findings by restricting the analysis to a subset of studies with high or moderate quality based on EPHPP score. Sensitivity analysis will be undertaken to take into account quality relative to confounding bias by stratification of most adjusted and least adjusted estimates from each study. Similarly, we plan to assess the effect of time point detection of HPV by restricting analysis to different alternative exposure windows (12 months prior to pregnancy, pregnancy period, or 12 months postpartum). Finally, we will investigate the extent to which inclusion of studies that used cytology as exposure measurement affects the results.

Meta-biases assessment

If there are at least 10 studies for each outcome, we will use funnel plot to explore the potential of publication bias and small studies effect [45]. Additionally, Egger's test for funnel plot asymmetry will be conducted [45]. However, in case of less than 10 studies, we will assess qualitatively the small study effect. For this purpose, we will perform a cumulative meta-analysis sorting studies from largest to smallest study to examine the effect of study size on the pooled estimate [78]. We will assess selective reporting within included studies by comparing outcomes reported in methods and results sections [79].

Confidence in cumulative evidence

We will use the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach to assess and grade the confidence of evidence for each outcome across included studies [80]. Quality rating of overall evidence will be downgraded according to five factors: (1) limitations in the design

(risk of bias across studies); (2) indirectness (exposure or outcomes are different from those defined in inclusion criteria of this protocol); (3) unexplained heterogeneity (after subgroup analyses); (4) imprecision of effect estimates (few participants or few events); and (5) risk of publication bias [45] [80]. In addition and where appropriate, quality rating will be upgraded according to the following three factors: (1) a large magnitude of effect, (2) a dose response gradient (e.g., the more types of HPV are identified, the high is the risk of pregnancy outcome), and (3) plausible residual confounding that would reduce a demonstrated effect or suggest a spurious effect when results show no effect [45]. We will integrate downgrading and upgrading factors to obtain an overall quality of evidence for each outcome of interest. Overall quality of evidence will be then ranked as high, moderate, low, or very low as specified by GRADE approach [80]. However, in order to be more explicit about overall level of confidence of our findings, we will translate GRADE levels into categories suggested by Young et al. [81] as high (further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect), moderate (further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate), low (further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate), or very low (very uncertain about the estimate of effect). Finally, key information concerning the quality of evidence of all outcomes will be concisely combined in “summary of findings” table.

Discussion

This review will rely only on observational studies, which are prone to confounding biases. Moreover, we expect that there will be much heterogeneity in included studies in terms of study design, exposure measurement, characteristics of participants, and outcomes. Nevertheless, to our knowledge, this will be the first review that will use a validated systematic and transparent methodological process to appraise and summarize the existing literature on HPV-associated pregnancy outcomes. Thus, whatever conclusion our study reaches (harmful effect, absence of effect, or uncertain effect), we are confident that this review will provide rigorous and comprehensive high-quality evidence related to HPV-associated pregnancy outcomes. Indeed, we expect that our findings will ultimately fall into one of the following three scenarios.

Firstly, if our findings suggest a harmful effect of HPV infection on pregnancy outcomes, this might explain a part of APO so far classified as idiopathic. Therefore, the fact that HPV infection might explain some APO could strengthen primary prevention through vaccination.

Secondly, in case of absence of relationship, this might dispel anxiety and reassure HPV-infected pregnant women and health professionals.

Thirdly, if ever we end up being uncertain of the effect, we will provide an overview of gaps in current knowledge and propose further research directions on HPV-pregnancy outcome relationship.

Dissemination of findings

We will report this review in accordance with the Meta- analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) guidelines [82] and the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) [83]. This systematic review will be part of JN's PhD research thesis co-supervised by HT and MHM.

Abbreviations

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists; APO: Adverse pregnancy outcomes; CCRBT: Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool; CIHR: Canadian Institutes of Health Research; EPHPP: Effective Public Health Practice Project Quality Assessment Tool for Quantitative Studies; EPOC: Effective Practice and Organization of Care; EUROGIN: European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia conference; FRQ-S: Fonds de la Recherche du Québec en Santé; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; HPV : Human papillomavirus; IPV: International Papillomavirus conference; IUGR: Intrauterine growth restriction; LBW: Low birth weight; MeSH: Medical Subject Headings; MOOSE: Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology guidelines; PICOS: Population, Intervention-Exposure, Comparator, Outcomes and Study design; PIHD: Pregnancy-induced hypertensive disorders; POC: Products of conception; PPROM: Preterm pre-labor rupture of membranes; PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses; PRISMA-P: Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta- Analysis Protocols; PTB: Preterm birth; QTNPR: Quebec Training Network in Perinatal Research; SOGC: Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; WHO-ICD-10: World Health Organization-International Statistical Classification of Diseases-tenth revision.

Acknowledgements

We would like to thank Philippe Dodin, the health specialist librarian at Sainte-Justine Hospital (Montreal, Canada), for his valuable contribution to search strategy development.

Funding

No funding has been received for the review protocol or the review. JN holds a PhD scholarship from Quebec Training Network in Perinatal Research (QTNPR). Funding for PhD award (to JN) was also provided

in part by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) (MOP-136833) to HT. HT holds a salary award (chercheur-boursier) from the FRQ-S and from CIHR (New investigator salary award). MHM holds a salary award (chercheur-boursier clinicien) from the FRQ-S.

Availability of data and materials

Not applicable.

Authors' contributions

JN, HT, and MHM designed the study. JN wrote the first manuscript of the protocol. NZ, HT, and MHM critically revised the protocol. All authors read and approved the final manuscript.

Authors' information

JN is a MD, MPH, and PhD candidate in Epidemiology. NZ is a MSc. HT is a PhD in Epidemiology. MHM is a MD in Obstetrics-Gynecology and PhD in Epidemiology.

Competing interests

JN and NZ declare no competing interests. HT has received occasional lecture or consultation fees from GlaxoSmithKline Biological and Merck. MHM was a site principal investigator for a Merck clinical trial on HPV vaccination.

Consent for publication

Not applicable.

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

References

1. Satterwhite CL, Torrone E, Meites E, Dunne EF, Mahajan R, Ocfemia MC, Su J, Xu F, Weinstock H. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis.* 2013;40(3):187–93.
2. Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis.* 2014;41(11):660–4.
3. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, Tortolero-Luna G, Kjaer SK, Munoz N. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008, 26 Suppl 10:K1–16.
4. Trottier H, Burchell AN. Epidemiology of mucosal human papillomavirus infection and associated diseases. *Public Health Genomics.* 2009;12(5-6):291–307.
5. Bruni L, Diaz M, Castellsague X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjose S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis.* 2010;202(12):1789–99.
6. Trottier H, Ferreira S, Thomann P, Costa MC, Sobrinho JS, Prado JC, Rohan TE, Villa LL, Franco EL. Human papillomavirus infection and reinfection in adult women: the role of sexual activity and natural immunity. *Cancer Res.* 2010;70(21):8569–77.
7. Smith JS, Gilbert PA, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. *J Adolesc Health.* 2011;48(6):540–52.
8. Rachel Skinner S, Wheeler CM, Romanowski B, Castellsague X, Lazcano-Ponce E, Rowena Del Rosario-Raymundo M, Vallejos C, Minkina G, Pereira Da Silva D, McNeil S, et al. Progression of HPV infection to detectable cervical lesions or clearance in adult women: Analysis of the control arm of the VIVIANE study. *Int J Cancer.* 2016;138(10):2428–38.
9. Liu P, Xu L, Sun Y, Wang Z. The prevalence and risk of human papillomavirus infection in pregnant women. *Epidemiol Infect.* 2014;142(8):1567–78.
10. Jalil EM, Bastos FI, Melli PPS, Duarte G, Simoes RT, Yamamoto AY, Morais RAA, Quintana SM. HPV clearance in postpartum period of HIV-positive and negative women: a prospective follow-up study. *BMC Infect Dis.* 2013;13:564.
11. Nobbenhuis MAE, Helmerhorst TJM, van den Brule AJC, Rozendaal L, Bezemer PD, Voorhorst FJ, Meijer CJLM. High-risk human papillomavirus clearance in pregnant women: trends for lower clearance during pregnancy with a catch-up postpartum. *Br J Cancer.* 2002;87(1):75–80.
12. Fife KH, Katz BP, Brizendine EJ, Brown DR. Cervical human papillomavirus deoxyribonucleic acid persists throughout pregnancy and decreases in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(5):1110–4.
13. Castellsague X, Drudis T, Canadas MP, Gonce A, Ros R, Perez JM, Quintana MJ, Munoz J, Albero G, de Sanjose S, et al. Human papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain. *BMC Infect Dis.* 2009;9:74.
14. Druckmann R, Druckmann MA. Progesterone and the immunology of pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;97(5):389–96.
15. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, Chaiworapongsa T, Mazor M. The preterm parturition syndrome. *Bjog.* 2006;113 Suppl 3:17–42.

16. Donati L, Di Vico A, Nucci M, Quagliozzi L, Spagnuolo T, Labianca A, Bracaglia M, Ianniello F, Caruso A, Paradisi G. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;281(4):589–600.
17. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, Entrican G, Howie SE, Horne AW. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update*. 2016;22(1):116–33.
18. Manuck TA, Esplin MS, Biggio J, Bukowski R, Parry S, Zhang H, Varner MW.
18. Andrews W, Saade G, Sadovsky Y, et coll. The phenotype of spontaneous preterm birth: application of a clinical phenotyping tool. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(4): 487.e1-487.e11.
19. Rustveld LO, Kelsey SF, Sharma R. Association between maternal infections and preeclampsia: a systematic review of epidemiologic studies. *Matern Child Health J*. 2008;12(2):223–42.
20. Payne MS, Bayatibojakhi S. Exploring preterm birth as a polymicrobial disease: an overview of the uterine microbiome. *Front Immunol*. 2014;5:595.
21. Rositch AF, Koshiol J, Hudgens MG, Razzaghi H, Backes DM, Pimenta JM, Franco EL, Poole C, Smith JS. Patterns of persistent genital human papillomavirus infection among women worldwide: a literature review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2013;133(6):1271–85.
22. Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003; 31:14–9.
23. Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history. *J Clin Invest*. 2011;121(12):4593–9.
24. Armbruster-Moraes E, Ioshimoto LM, Leao E, Zugaib M. Detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid sequences in amniotic fluid during different periods of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169(4):1074.
25. Weyn C, Thomas D, Jani J, Guizani M, Donner C, Van Rysselberge M, Hans C, Bossens M, Englert Y, Fontaine V. Evidence of human papillomavirus in the placenta. *J Infect Dis*. 2011;203(3):341–3.
26. Sarkola ME, Grenman SE, Rintala MA, Syrjanen KJ, Syrjanen SM. Human papillomavirus in the placenta and umbilical cord blood. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(11):1181–8.
27. Lee SM, Park JS, Norwitz ER, Koo JN, Oh IH, Park JW, Kim SM, Kim YH, Park CW, Song YS. Risk of vertical transmission of human papillomavirus throughout pregnancy: a prospective study. *PLoS One*. 2013;8(6):e66368.
28. Boulenouar S, Weyn C, Van Noppen M, Moussa Ali M, Favre M, Delvenne PO, Bex F, Noel A, Englert Y, Fontaine V. Effects of HPV-16 E5, E6 and E7 proteins on survival, adhesion, migration and invasion of trophoblastic cells. *Carcinogenesis*. 2010;31(3):473–80.
29. Gomez LM, Ma Y, Ho C, McGrath CM, Nelson DB, Parry S. Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery. *Hum Reprod*. 2008;23(3):709–15.
30. You H, Liu Y, Agrawal N, Prasad CK, Edwards JL, Osborne AF, Korourian S, Lowery CL, Hermonat PL. Multiple human papillomavirus types replicate in 3A trophoblasts. *Placenta*. 2008;29(1):30–8.
31. Hong LJ, Oshiro BT, Chan PJ. HPV-16 exposed mouse embryos: a potential model for pregnancy wastage. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287(6):1093–7.
32. Henneberg AA, Patton WC, Jacobson JD, Chan PJ. Human papilloma virus DNA exposure and embryo survival is stage-specific. *J Assist Reprod Genet*. 2006;23(6):255–9.
33. Calinisan JH, Chan SR, King A, Chan PJ. Human papillomavirus and blastocyst apoptosis. *J Assist Reprod Genet*. 2002;19(3):132–6.
34. Kwon JY, Romero R, Mor G. New insights into the relationship between viral infection and pregnancy complications. *Am J Reprod Immunol*. 2014;71(5):387–90.

35. Hermonat PL, Han L, Wendel PJ, Quirk JG, Stern S, Lowery CL, Rechtin TM. Human papillomavirus is more prevalent in first trimester spontaneously aborted products of conception compared to elective specimens. *Virus Genes*. 1997;14(1):13–7.
36. McDonnold M, Dunn H, Hester A, Pacheco LD, Hankins GD, Saade GR, Costantine MM. High risk human papillomavirus at entry to prenatal care and risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(2):138. e131-135.
37. Cho G, Min KJ, Hong HR, Kim S, Hong JH, Lee JK, Oh MJ, Kim H. High-risk human papillomavirus infection is associated with premature rupture of membranes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:173.
38. Zuo Z, Goel S, Carter JE. Association of cervical cytology and HPV DNA status during pregnancy with placental abnormalities and preterm birth. *Am J Clin Pathol*. 2011;136(2):260–5.
39. Hong JN, Berggren EK, Campbell SL, Smith JS, Rahangdale L. Abnormal cervical cancer screening in pregnancy and preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2014;28(4):297–301.
40. Conde-Ferraz L, Chan May Ade A, Carrillo-Martinez JR, Ayora-Talavera G, Gonzalez-Losa Mdel R. Human papillomavirus infection and spontaneous abortion: a case-control study performed in Mexico. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(2):468–73.
41. Skoczynski M, Gozdzicka-Jozefiak A, Kwasniewska A. Prevalence of human papillomavirus in spontaneously aborted products of conception. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(12):1402–5.
42. Subramaniam A, Lees BF, Becker DA, Tang Y, Khan MJ, Edwards RK. Evaluation of human papillomavirus as a risk factor for preterm birth or pregnancy-related hypertension. *Obstet Gynecol*. 2016;127(2):233–40.
43. Ticconi C, Pietropolli A, Fabbri G, Capogna MV, Perno CF, Piccione E. Recurrent miscarriage and cervical human papillomavirus infection. *Am J Reprod Immunol*. 2013;70(5):343–6.
44. Slatter TL, Hung NG, Clow WM, Royds JA, Devenish CJ, Hung NA. A clinicopathological study of episomal papillomavirus infection of the human placenta and pregnancy complications. *Mod Pathol*. 2015;28(10):1369–82.
45. Higgins JPT, Green S. (editors): *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011] The Cochrane Collaboration; 2011. Available from www.handbook.cochrane.org
46. Bonde U, Joergensen JS, Mogensen O, Lamont RF. The potential role of HPV vaccination in the prevention of infectious complications of pregnancy. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13(11):1307–16.
47. Huang QT, Zhong M, Gao YF, Huang LP, Huang Q, Wang W, Wang ZJ, Yu YH. Can HPV vaccine have other health benefits more than cancer prevention? A systematic review of association between cervical HPV infection and preterm birth. *J Clin Virol*. 2014;61(3):321–8.
48. Yang R, Wang Y, Qiao J, Liu P, Geng L, Guo YL. Does human papillomavirus infection do harm to in-vitro fertilization outcomes and subsequent pregnancy outcomes? *Chin Med J*. 2013;126(4):683–7.
49. Schiller JT, Castellsague X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F123–38.
50. Sjoborg KD, Eskild A. Vaccination against human papillomavirus—an impact on preterm delivery? Estimations based on literature review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(3):255–60.

51. Soergel P, Makowski L, Schippert C, Staboulidou I, Hille U, Hillemanns P. The cost efficiency of HPV vaccines is significantly underestimated due to omission of conisation-associated prematurity with neonatal mortality and morbidity. *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8(2):243–51.
52. Castle PE, Maza M. Prophylactic HPV vaccination: past, present, and future. *Epidemiol Infect.* 2016;144(3):449–68.
53. Berenson AB, Patel PR, Barrett AD. Is administration of the HPV vaccine during pregnancy feasible in the future? *Expert Rev Vaccines.* 2014;13(2):213–9.
54. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4:1.
55. Rothman KJ. Induction and latent periods. *Am J Epidemiol.* 1981;114(2):253–9
56. ACOG. The American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin No 150: Early pregnancy loss. *Obstetrics and gynecology.* 2015; 125(5):1258-67.
57. ACOG. The American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin No. 159 Summary: management of preterm labor. *Obstetrics Gynecology.* 2016;127(1):190–1.
58. Gibson CS, Goldwater PN, MacLennan AH, Haan EA, Priest K, Dekker GA. Fetal exposure to herpesviruses may be associated with pregnancy-induced hypertensive disorders and preterm birth in a Caucasian population. *BJOG.* 2008;115(4):492–500.
59. Kramer MS. The epidemiology of adverse pregnancy outcomes: an overview. *J Nutr.* 2003;133(5 Suppl 2):1592S–6S.
60. Auger N, Le TU, Park AL, Luo ZC. Association between maternal comorbidity and preterm birth by severity and clinical subtype: retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011;11:67.
61. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Maternal-Fetal Neonatal Med.* 2006;19(12):773–82.
62. Goldenberg RL, McClure EM, Saleem S, Reddy UM. Infection-related stillbirths. *Lancet.* 2010;375(9724):1482–90.
63. ACOG. ACOG Practice Bulletin No. 102: management of stillbirth. *Obstetrics Gynecol.* 2009;113(3):748–61.
64. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, tenth revision, version 2015. Geneva: World Health Organization; 2015.
65. ACOG. Practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstetrics Gynecol.* 2002;99(1):159–67.
66. ACOG. Practice Bulletin No. 160: premature rupture of membranes. *Obstetrics Gynecol.* 2016;127(1):e39-51.
67. Lausman A, Kingdom J, Maternal Fetal Medicine C, Gagnon R, Basso M, Bos H, Crane J, Davies G, Delisle MF, Hudon L, et al. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(8):741–57.
68. ACOG. Screening tests for birth defects. <http://www.acog.org/Patients/FAQs/Screening-Tests-for-Birth-Defects-what>. Accessed 17 Jan 2017.
69. Data extraction and management. EPOC Resources for review authors. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services. 2013. <http://epoc.cochrane.org/epoc-specific-resources-review-authors>. Accessed 25 June 2016.
70. Armijo-Olivo S, Stiles CR, Hagen NA, Biondo PD, Cummings GG: Assessment of study quality for systematic reviews: a comparison of the Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool and the Effective Public Health Practice Project Quality Assessment Tool: methodological research. *J Eval Clin Pract.* 2012, 18(1):12-18.

71. Thomas BH, Ciliska D, Dobbins M, Micucci S. A process for systematically reviewing the literature: providing the research evidence for public health nursing interventions. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2004;1(3): 176–84.
72. Quality Assessment Tool for Quantitative Studies. http://www.ehpc.ca/PDF/Quality%20Assessment%20Tool_2010_2.pdf. Accessed 25 June 2016.
73. Meade MO, Richardson WS. Selecting and appraising studies for a systematic review. *Ann Intern Med.* 1997;127(7):531–7.
74. Popay J, Roberts H, Sowden A, Petticrew M, Arai L, Rodgers M. Guidance on the conduct of narrative synthesis in systematic reviews. Lancaster: ESRC Research Methods Programme; 2006.
75. Centre for Reviews and Dissemination. Guidance for undertaking reviews in health care. UK: CRD, University of York; 2009.
76. Borenstein MH, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Random-effects model. In: *Introduction to Meta-Analysis*. United Kingdom: John Wiley and Sons, Ltd; 2009: 70-72.
77. Higgins JP, Thompson SG, Spiegelhalter DJ. A re-evaluation of random-effects meta-analysis. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc.* 2009;172(1):137–59.
78. Borenstein MH, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Publication bias. In: *Introduction to meta-Analysis*. United Kingdom: John Wiley and Sons, Ltd; 2009. p. 277–92.
79. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 2015;349:g7647.
80. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, DeBeer H, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383–94.
81. Young MM, Stevens A, Porath-Waller A, Pirie T, Garrity C, Skidmore B, Turner L, Arratoon C, Haley N, Leslie K, et al. Effectiveness of brief interventions as part of the screening, brief intervention and referral to treatment (SBIRT) model for reducing the non-medical use of psychoactive substances: a systematic review protocol. *Syst Rev.* 2012;1:22.
82. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA.* 2000;283(15):2008–12.
83. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):e1–e34.

5.2 Deuxième article: VPH et Issues négative de grossesse: Revue systématiques et méta-analyse

Statut de article: Publié

Niyibizi J, Zanre N, Mayrand MH, Trottier H. Association Between Maternal Human Papillomavirus Infection and Adverse Pregnancy Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. The Journal of infectious diseases. 2020;221(12):1925-37.

Contribution des auteurs :

J'ai fait la recherche de la littérature, identifié les articles, procédé à la sélection des articles et à l'extraction des données, la synthèse narrative et statistique des articles et rédigé ce deuxième article.

Nadège Zanré a participé à l'identification et la sélection des articles et l'extraction des données. Elle a aussi révisé le manuscrit.

Helen Trottier a contribué à l'analyse de la qualité des articles et a révisé le manuscrit.

Marie-Hélène Mayrand a révisé le manuscrit.

Titre: Association between maternal Human Papillomavirus infection and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis

Authors:

Joseph Niyibizi¹, Nadège Zanré², Marie-Hélène Mayrand^{1,2}, Helen Trottier¹

Affiliations:

¹ Université de Montréal, School of Public Health, Department of Social and Preventive Medicine, Montreal, Canada and Sainte-Justine University Hospital Centre, Montreal, Quebec, Canada.

² Research Centre of University of Montreal Hospital Centre (CRCHUM) and Université de Montréal, Department of Obstetrics and Gynecology, Montreal, Quebec, Canada

Brief summary:

This meta-analysis suggests that HPV is associated with preterm birth and preterm premature rupture of membranes. Associations are also possible for other adverse pregnancy outcomes, but the potential biases and the small number of studies do not allow definitive conclusions.

Conflict of interest statement: HT has received occasional lecture from Merck and unrestricted grant from ViiV Healthcare. All other co-authors have no conflict of interests.

Funding statement: No funding has been received for this review. JN holds a PhD scholarship from the Quebec Training Network in Perinatal Research (QTNPR). Funding for a PhD award was also provided to JN in part by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) (MOP-136833) to HT. HT holds a salary award (chercheur-boursier) from the FRQ-S and from CIHR (New investigator salary award). MHM holds a salary award (chercheur-boursier clinicien) from the FRQ-S.

Meeting statement: The results of this study have never been presented at any meeting or conference.

Corresponding author contact information: Dr. Helen Trottier, Sainte-Justine University Hospital Centre, Department of Social and Preventive Medicine, Université de Montréal, 3175 Côte Sainte-Catherine, Room B.17.002, Montreal H3T 1C5, QC, Canada; Tel: 001 (514) 345-4931, ext. 7152, helen.trottier@umontreal.ca

Alternate corresponding author: Dr. Marie-Hélène Mayrand, Research Centre of University of Montreal Hospital Centre (CRCHUM) and Department of Obstetrics and Gynecology, Université de Montréal, 850, rue St-Denis, Room S03-446, Montreal H2X 0A9, QC, Canada; Tel: 001 (514) 890-8000 ext. 15922, marie-helene.mayrand@umontreal.ca

Acknowledgements: We would like to thank Philippe Dodin, the health specialist librarian at Sainte-Justine Hospital (Montreal, Canada), for his invaluable contribution to the search strategy development and Louise Laporte for her contribution in the revision of the manuscript.

Abstract

Background: Experimental studies provide evidence of harmful effect of Human papillomavirus (HPV) infection on pregnancy, but observational studies are inconclusive. We systematically assessed the association between HPV and adverse pregnancy outcomes.

Methods: We searched electronic databases up to December 1st, 2019. We included observational studies on the association between HPV and adverse pregnancy outcomes. We conducted a random-effect meta-analysis for each outcome and assessed heterogeneity between studies.

Results: From 3034 citations, we included 38 studies and quantitatively synthesized 36 studies. HPV was significantly associated with preterm birth (age-adjusted odds ratio (aOR) 1.50, 95%CI:1.19-1.88), preterm premature rupture of membranes (aOR 1.96, 95%CI:1.11-3.45), premature rupture of membranes (aOR 1.42, 95%CI:1.08-1.86), intrauterine growth restriction (aOR 1.17, 95%CI:1.01-1.37), low birth weight (aOR 1.91, 95%CI:1.33 -2.76), and fetal death (aOR 2.23, 95%CI:1.14-4.37). No significant association was found for spontaneous abortion (aOR 1.14, 95%CI:0.40-3.22) and pregnancy-induced hypertensive disorders (aOR 1.24, 95%CI:0.80-1.92). Most of the studies were of moderate or low quality and substantial between-studies heterogeneity remained unexplained.

Conclusion: We found a consistent and significant association between HPV and preterm birth and preterm premature rupture of membranes. HPV may also be associated with intrauterine growth restriction, low birth weight and fetal death, but findings are limited by suboptimal control of biases.

Keywords: Adverse pregnancy outcomes; Human papillomavirus; Pregnant women; Systematic review, meta-analysis.

Introduction

Infections and changes in vaginal microbiota during pregnancy are garnering substantial attention as potential causes of adverse pregnancy outcomes [1]. In vitro and animal experiments suggest that human papillomavirus (HPV) can complete full replication cycle in trophoblasts and thereby cause inhibition of blastocyst formation [2], failure of endometrial implantation [3], and apoptosis of embryonic cells [4]. The placental abnormalities observed in vitro could translate in vivo into several forms of adverse pregnancy outcomes, such as spontaneous abortion [5], preterm birth (PTB) [4], or pregnancy-induced hypertensive disorders (PIHD) [6]. However, findings from observational studies are equivocal.

Three previous reviews summarized the literature on the association between HPV and adverse pregnancy outcomes [7-9]. However, those reviews did not adequately address potential bias and thus provided a limited understanding of the association between HPV and adverse pregnancy outcomes. Therefore, we conducted a systematic review and meta-analyses to estimate the strength of association between HPV exposure and adverse pregnancy outcomes and to assess the extent of confounding and inconsistency within the current literature.

Methods

This systematic review and meta-analysis were conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) statement [10] and has been registered in International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) (number CRD42016033425).

Information source and search strategy

We searched MEDLINE (PubMed and Ovid interfaces), EMBASE and EBM Reviews from inception to December 1st, 2019. The supplementary file 1 provides the full search strategy. We also hand-searched reference lists of included titles and previous reviews.

Eligibility criteria

We included all types of observational studies without language restriction, provided that there was an English or French abstract. The exposure of interest was HPV infection, measured directly (HPV-DNA) or indirectly (HPV-related lesions) in all genital sites (vulva, vagina, or cervix) and placenta. We excluded studies that explored the association between cervical surgical treatment and adverse pregnancy outcomes. The primary outcomes were spontaneous abortion and PTB. Secondary outcomes included PIHD, premature rupture of membranes (PROM), preterm premature rupture of membranes (PPROM),

low birth weight (LBW), intrauterine growth restriction (IUGR), and fetal death. The details on definition and prioritization of adverse pregnancy outcomes were described in the review protocol [11].

Study selection and data extraction

Two reviewers (NJ and NZ) independently and in duplicate screened titles/abstracts, and extracted data from selected full-text reports, using a predesigned form [11]. Disagreements were resolved by discussion with coauthors (HT and MHM). Study characteristics were summarized within supplementary table 1.

Quality assessment and risk of bias across studies

We described the confounding variables according to the adjustment method used in each study. We assessed the overall study quality based on the potential of selection bias, exposure misclassification and confounding using a modified Effective Public Health Practice Project (EPHPP) Quality Assessment Tool for Quantitative Studies [12]. Contour enhanced funnel plots were used to explore the potential of publication bias. We conducted cumulative meta-analyses to examine the effect of study size on the pooled estimates.

Data synthesis

For each primary outcome, we computed a pooled crude odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) from raw data using DerSimonian and Laird (D+L) random-effects models. We used forest plots to represent the dispersion of observed OR. The I^2 statistic with its 95% CI were used to quantify the proportion of variance in observed ORs that reflected the true heterogeneity between studies. Weighted pooled age adjusted ORs were also estimated for each outcome using only studies that adjusted at least for age. We further conducted subgroup analyses when possible comparing pooled ORs from studies that adjusted and did not adjust for each of these characteristics: multiple pregnancies, genital infections, obstetrical risk factors, history of adverse pregnancy outcome, socioeconomic status, parity/gravidity, tobacco and/or drug use. We also conducted subgroup analyses according to the following study's characteristics: different time point for HPV measure, type of specimen used, study quality, study's population setting, type of HPV testing, and geographic location. We conducted sensitivity analyses to assess robustness of our findings by restricting pooled estimate to high-quality studies, HPV exposure during pregnancy or HPV-DNA testing. All statistical analyses were conducted using STATA (version 14.3; College Station, TX, USA).

Results

Study selection

Our search yielded 3034 citations, of which 765 remained after removing duplicates. We retained 38 studies that fulfilled the inclusion criteria [4-6, 13-47]. Two studies without raw data were excluded from the quality assessment and quantitative synthesis [31, 37]. Thirteen studies included more than one adverse pregnancy outcome [4, 6, 13, 17, 21, 26, 30, 38, 39, 41, 42, 46, 47] (figure 1).

Study characteristics

Exposure

HPV exposure was measured using HPV testing in 26 studies [4, 5, 13, 15-20, 22, 23, 25, 27, 29, 31-37, 39, 43-46]. Exposure was based on concurrent testing for HPV and cervical cytology (HPV/Pap-cotesting) in four studies [6, 14, 26, 42]. In the remaining studies, abnormal cytology alone [20, 24, 28, 38, 40, 41] or presence of genital warts during pregnancy [21, 30, 47] were considered as a proxy for HPV infection. Particularly, one study had two distinct samples based on cytology alone and HPV-DNA testing [20]. HPV was identified in cervical or cervicovaginal samples [6, 14-18, 20, 22, 24-26, 28, 31-38, 40-45] or in placenta specimens [4, 5, 13, 19, 23, 27, 29, 39, 45]. Two studies collected both cervical and placental specimens [23, 45].

Primary outcomes

Twenty-two studies [4, 6, 13, 14, 17, 20-22, 24, 26, 28-31, 38, 39, 41-44, 46, 47] and one sub-samples [20] reported on PTB. All, except for five studies [13, 30, 31, 42, 46], provided definition of PTB as delivery before 37 weeks of gestation. Only one study mentioned that gestational age was estimated based on the first day of last menstrual period [29].

Spontaneous abortion was reported in 16 studies [5, 15, 16, 18, 19, 25, 27, 32-37, 39, 45, 46]. Five studies specified the spontaneous abortion as a pregnancy loss before 20 weeks of gestation [5, 15, 16, 19, 45] whereas nine studies did not provide a duration definition [18, 25, 32-37, 46]. The remaining two studies included some cases of spontaneous abortion between 14-23 [27] or 8-22 gestational weeks [39].

Secondary outcomes

Seven studies reported on IUGR [13, 23, 26, 30, 38, 40, 46]. Of these, four studies provided definition of IUGR as birth weight below 5th percentile [13] or 10th percentile for gestational age [13, 23, 38, 40]. The remaining three studies did not provide any definition [26, 30, 46].

PIHD were reported in ten studies [4, 6, 13, 17, 26, 30, 38, 41, 46, 47]. Preeclampsia was the only PIHD reported in seven studies [4, 6, 13, 17, 38, 41, 47], whereas three studies included several hypertensive disorders [26, 30, 46].

Four studies [21, 30, 41, 47] including three large population-based cohorts [21, 30, 47] explored the association between HPV exposure and LBW. All studies defined LBW as birth weight under 2500 grams.

Six studies reported on rupture of membranes prior the onset of labor (PROM) [17, 26, 30, 38, 41, 47] and three studies included rupture of membranes that occurred before 37 weeks of gestation and prior the onset of labor (PPROM) [38, 42, 46].

Fetal death and birth defects were respectively reported in two retrospective cohorts [13, 26] and one population-based case-control study [21]. Supplementary table 1 provides details of included studies.

Quality of individual studies

We scored 13 studies [13, 14, 22, 26, 27, 29, 33, 38-40, 42-44], 20 studies [4, 6, 15-25, 28, 30, 32, 34, 35, 41, 46, 47], and three studies [5, 36, 45] as being respectively at low, moderate, or high risk of bias (Supplementary figure 1).

The most important limit was the lack of control for potential confounders. Multivariate regressions were used to control for confounding in studies on PTB [14, 21, 26, 28, 38, 41, 42, 44, 47], spontaneous abortion [27, 32, 33] or secondary adverse pregnancy outcomes [6, 17, 21, 26, 38, 40-42, 47]. The remaining studies were grouped according to the presence of other methods of adjustment. First, there was a group of studies that used restriction and excluded women with conditions predisposing to adverse pregnancy outcomes, such as multiple pregnancies, hypertensive disorders, gestational diabetes, or concomitant infections. A second group of studies used bivariate analysis showing similar distributions for specific variables. Finally, one study on birth defects matched infants according to sex, gestational age, and parents' residence [21]. Three studies used none of above-mentioned methods [5, 36, 45]. The supplementary table 2 provides the summary of confounders considered as appropriately adjusted and describes the methods used to control for confounding in each study.

Quantitative synthesis

Primary outcomes

Preterm birth

Both overall crude OR (1.70, 95% CI 1.35-2.13, I^2 71%, n=18) and pooled age-adjusted OR (aOR 1.50, 95% CI 1.19-1.88, I^2 68%, n=19) showed a significant association between HPV exposure and PTB (figure 2). The observed study specific ORs ranged from 0.81 to 5.58. A substantial proportion of this variability was due to true heterogeneity between studies rather than chance (I^2 71%, 95% CI 53-82%; $p < 0.001$).

The subgroup analyses provided estimates with largely overlapping confidence intervals (figure 3).

Table 1 shows the impact of restricting analysis to populations with specific characteristics. The overall age-adjusted OR increased as a result of the restriction on studies that measured HPV exposure using HPV testing (aOR 2.01, 95% CI 1.33-3.03) or studies that detected HPV during pregnancy (aOR 1.70, 95% CI 1.06-2.73). The overall estimate was still positive and significant (aOR 1.32, 95% CI 1.06-1.65) when restricting the analysis to the nine studies at low risk of bias.

Spontaneous abortion

There was no significant association between HPV and spontaneous abortion, as assessed by the overall crude (OR 1.32, 95% CI 0.80-2.16; I^2 71%, n=15) or age-adjusted OR (aOR 1.14, 95% CI 0.40-3.22; I^2 81%, n=7) (figure 4). Most subgroup analyses according to the main potential confounders and study characteristics yielded similar summary estimates with largely overlapping confidence intervals (figure 5).

Secondary outcomes

Intrauterine growth restriction

Overall, HPV exposure was associated with IURG (aOR 1.17, 95% CI 1.01-1.37; I^2 0%, n=7). This overall estimate was largely conditional on one population-based study of low risk of bias that contributed 66% of all 222 HPV-exposed IUGR cases [40] (figure 6).

Pregnancy induced hypertensive disorders

The pooled association between HPV exposure and PIHD was not significant (aOR 1.24, 95% CI 0.80-1.92; I^2 54%, n=10) (figure 6). In addition to age, five out of ten studies adjusted for ethnicity, smoking or chronic high-blood pressure [6, 26, 38, 41, 47] and two reported a significant association between prenatal HPV exposure and preeclampsia [6, 41].

Low birth weight

Overall, HPV exposure was significantly associated with LBW (aOR 1.91, 95% CI 1.33-2.76; I^2 13%, n=4) (figure 6). However, these studies were of low quality, as HPV exposure was approximated by prenatal abnormal cytology [41] or genital warts [21, 30, 47]. Of these studies, two large studies of low quality accounted for 78% of overall weight [41, 47]. Their exclusion changed the strength and significance of the overall estimate (aOR 1.10, 95% CI 0.52 -2.32; I^2 0%, n=2).

Premature rupture of membranes/ Preterm premature rupture of membranes

HPV exposure was significantly associated with PROM (aOR 1.42, 95% CI 1.08-1.86; I^2 0%, n=6). The pooled estimate of PPRM (aOR 1.96, 95% CI 1.11-3.45; I^2 0%, n=3) was largely influenced by one study with low risk of bias, which contributed 70% of all HPV-exposed PPRM and controlled for multiple confounders including concurrent genital infections [42].

Fetal death

Association between HPV exposure and fetal death was assessed in two studies [13, 26]. Of these studies, one had a large sample size (n=2321), and extensively controlled for potential confounders by restriction and multivariate analysis and thus had a low risk of bias [26]. This retrospective cohort reported a significant association between HPV exposure and fetal death [26]. Overall, fetal death differed significantly between women with HPV infection and those uninfected (aOR 2.23 95% CI 1.14-4.37; I^2 0%, n=2) (figure 6).

Birth defects

Finally, only one population-based case-control study reported on birth defects using the presence of genital warts as HPV exposure proxy [21] and found no association (OR 1.14 95% CI 0.58-2.19) (data not presented in the forest plot as only one study reported on birth defects).

Risk of bias across studies

The funnel plot of studies on PTB and on spontaneous abortions suggested that large and small studies with negative association were seemingly not published (supplementary figure 2). Furthermore, the cumulative meta-analyses, sorting studies from the largest to the smallest, suggested the presence of small-study effect as summary OR shifted to the right with the addition of smaller studies (supplementary figure 3). The small number of studies for each of secondary outcomes made it impossible to assess the risk of bias across studies and the subgroup analyses.

Discussion

This systematic review and meta-analysis suggest that HPV is associated with PTB, IUGR, LBW, PROM, PPRM and fetal death. No significant associations were found for spontaneous abortion and pregnancy induced hypertensive disorders. However, our findings should be interpreted with caution, given the substantial between-study heterogeneity.

The summary estimates of association between HPV and PTB was and remained positive across subgroups and sensitivity analyses. These results give confidence in the association between HPV and PTB. In contrast, HPV exposure was negatively associated with spontaneous abortion in five studies [15, 19, 32, 36, 39] and positively associated in ten studies [5, 16, 18, 25, 27, 33-35, 45, 46]. It is possible that the choice of full-term deliveries as a control group may have negatively biased the association between HPV and spontaneous abortion. The summary estimates were divergent between studies that used full-term deliveries as controls (OR 0.90, 95% CI 0.28-2.56) [15, 16, 19, 45, 46] and those that used elective abortions (OR 1.75, 95% CI 0.38-7.98) [5, 27, 39] or spontaneous abortions (OR 1.73, 95% CI 1.05-2.84) [18, 25, 32-36]. This may support published evidence, suggesting that as gestational age increases, pregnant women are more susceptible to HPV infections. Indeed, the level of progesterone increases steadily throughout pregnancy, and stabilizes around the 32nd week of gestation [48]. This downregulates cell-mediated immunity, which is necessary to maintain the fetus, but may also reduce the likelihood of clearance of infections, such as HPV [48]. Therefore, there may be a higher proportion of HPV-exposed women at term delivery than in 1st or 2nd trimester pregnant women who experienced spontaneous abortion. Thus, comparing spontaneous abortions with term deliveries may have underestimated the association between HPV and spontaneous abortion. Moreover, cross sectional or case-control studies are not suitable to capture early abortions, which are often clinically silent. Indeed, according to in vitro studies, a large part of the negative effects of HPV on pregnancy development would occur early in pregnancy [49].

Estimates for PROM and PPRM are also all positively associated with HPV. For the other secondary adverse pregnancy outcomes, the potential for bias and the small number of published studies prevented firm conclusions.

Participants were recruited from diverse settings and may have differed in terms of age, prevalence of HPV or baseline risk of adverse pregnancy outcomes. All these differences likely contributed to the between-study heterogeneity. In most of studies, adjustment was done for age, the most important potential confounder. Other potential confounders, such as previous adverse pregnancy outcomes or

other genital infections were assessed by only a limited number of studies. Thus, the presence of confounding could have had influenced the observed associations.

Strengths

To our knowledge, this is the most comprehensive systematic review assessing the association between HPV and adverse pregnancy outcomes. The review was focused on rigorous analysis of the heterogeneity, assessment of quality of studies and impact of confounding. Unlike previous reviews, rather than focusing on summary estimates yielded by meta-analyses, we emphasized the patterns and potential causes of heterogeneity between studies.

First, Huang et al. found a significant association between HPV exposure and PTB (OR 2.12, 95% CI 1.51-2.98; I^2 61%, $n=8$) [8]. There was a lack of appreciation for bias that would have been caused by inadequate measurement of HPV exposure in several included studies. Indeed, HPV detection was prior to pregnancy or postnatal in three out of eight studies. According to in vitro studies and animal models [2, 3], one can assume that pregnancy represents the exposure time-window. Thus, considering the high clearance rate of HPV, measuring HPV exposure out of the pregnancy period may bias the associations. We found that the PTB summary estimate was strong and significant when cervicovaginal samples were taken during pregnancy or just after delivery.

Second, Bonde et al. conducted a narrative review on the adverse pregnancy outcomes related to HPV without exploration of the between-study variability [7]. In addition to a narrative synthesis, we meta-analyzed different adverse pregnancy outcomes, focusing on the assessment of potential causes of heterogeneity through several subgroup analyses.

The latest review of Ambühl et al. summed up HPV prevalence from different studies into one single value and compared this global HPV prevalence between women with normal pregnancies to those with adverse pregnancy outcomes [9]. Such a data synthesis approach ignores the weight of each study and the heterogeneity between studies [50]. We have overcome these limitations by computing weighted pooled crude and adjusted estimates using the random effect model, which accounts for the inter-studies variability [11].

Limitations

This systematic review shows that the main limitations of published evidence of the effect of HPV on pregnancy outcomes pertain to: (1) within studies: confounding, misclassification of exposure and/or

outcomes, and detection of HPV at an inappropriate time-point; and (2) across studies: unexplained heterogeneity and possible publication bias.

There was high heterogeneity for each primary adverse pregnancy outcome, which could be explained to some extent by differences in exposure and/or outcome definitions. Indeed, the PTB pooled estimate increased from 1.50 (95% CI 1.19-1.88) to 2.01 (95% CI 1.33-3.03) as result of restricting analyses to studies which measured HPV exposure by HPV-DNA testing. This suggests that defining HPV exposure on the basis of HPV/Pap co-testing, cytology alone or presence of condylomas would have led to a non-differential misclassification of exposure status, contributing to a bias toward the null. Likewise, outcome misclassification may have affected the summary estimates. Although most of studies defined PTB as delivery before 37 weeks of gestation, all except for one [29], did not mention how gestational age was established. In some studies, the pregnancy induced hypertensive disorders were merely designated as hypertensive disorders. We assume that if there was any misclassification of adverse pregnancy outcome, it would have been non-differential and that could have biased the estimate toward the null. Finally, it was impossible to assess the association between specific HPV genotypes and adverse pregnancy outcomes. Most studies provided a measure for presence/absence of HPV or detected a cluster of HPV genotypes.

Only two studies compared outcomes according to specific HPV types, and neither was powered enough to identify clinically relevant differences in risk of adverse pregnancy outcomes according to HPV type [39, 43].

The heterogeneity persisted within most of subgroups. Even in rare subsets of studies with low heterogeneity ($I^2 \leq 25\%$), there was a large 95% uncertainty interval on the variability between studies [11]. Furthermore, meta-regression was not appropriate as there were less than ten studies for each of the clinical or methodological stratification factor.

Conclusions and implications

This review suggests with fairly high confidence that HPV exposure is associated with PTB. The results also support a possible association between HPV and PROM/PPROM. Although HPV was also associated with IUGR, LBW and fetal death, the small number of studies and potential for bias prevent firm conclusions for these outcomes. No association were found for spontaneous abortion although this could be explained by the inappropriate definition of comparison groups in some studies. No association was found for PIHD.

Further studies should use HPV tests in pregnancy to define HPV exposure. Adequate control for confounding is also required, given the several common risk factors associated with both HPV and adverse pregnancy outcomes. Moreover, conducting prospective cohorts of women in very early pregnancy would be advantageous for capturing early adverse pregnancy outcomes, such as first-trimester miscarriages using an appropriate comparison group. Also, given the high clearance rate of HPV infection and hormonal-dependent HPV susceptibility during pregnancy, the timing of HPV detection and the need for repeated measurements should be carefully considered. Data from adequately powered studies investigating the impact of specific genotypes of HPV on the risk of adverse pregnancy outcomes are urgently needed. The finding that high and low risk HPVs are equally associated with adverse pregnancy outcomes would lend strong support to the development of new broader spectrum HPV vaccines. This finding would have a major public health impact, as HPV vaccination could decrease the important burden associated with adverse pregnancy outcomes.

References

1. Nadeau HC, Subramaniam A, Andrews WW. Infection and preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* **2016**; 21:100-5.
2. Henneberg AA, Patton WC, Jacobson JD, Chan PJ. Human papilloma virus DNA exposure and embryo survival is stage-specific. *Journal of assisted reproduction and genetics* **2006**; 23:255-9.
3. Hong LJ, Oshiro BT, Chan PJ. HPV-16 exposed mouse embryos: a potential model for pregnancy wastage. *Arch Gynecol Obstet* **2013**; 287:1093-7.
4. Gomez LM, Ma Y, Ho C, McGrath CM, Nelson DB, Parry S. Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery. *Human reproduction (Oxford, England)* **2008**; 23:709-15.
5. Hermonat PL, Han L, Wendel PJ, et al. Human papillomavirus is more prevalent in first trimester spontaneously aborted products of conception compared to elective specimens. *Virus genes* **1997**; 14:13-7.
6. McDonnold M, Dunn H, Hester A, et al. High risk human papillomavirus at entry to prenatal care and risk of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology* **2014**; 210:138 e1-5.
7. Bonde U, Joergensen JS, Mogensen O, Lamont RF. The potential role of HPV vaccination in the prevention of infectious complications of pregnancy. *Expert Rev Vaccines* **2014**; 13:1307-16.
8. Huang QT, Zhong M, Gao YF, et al. Can HPV vaccine have other health benefits more than cancer prevention? A systematic review of association between cervical HPV infection and preterm birth. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* **2014**; 61:321-8.
9. Ambühl LMM, Baandrup U, Dybkær K, Blaakær J, Uldbjerg N, Sørensen S. Human Papillomavirus Infection as a Possible Cause of Spontaneous Abortion and Spontaneous Preterm Delivery. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* **2016**; 2016.
10. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology* **2009**; 62:e1-34.
11. Niyibizi J, Zanre N, Mayrand MH, Trottier H. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal human papillomavirus infection: a systematic review protocol. *Syst Rev* **2017**; 6:53.
12. Effective Public Health Practice Project (EPHPP). Quality Assessment Tool for Quantitative Studies. Available at: <https://www.nccmt.ca/knowledge-repositories/search/14>. Accessed Feb,07 2019.
13. Slatter TL, Hung NG, Clow WM, Royds JA, Devenish CJ, Hung NA. A clinicopathological study of episomal papillomavirus infection of the human placenta and pregnancy complications. *Mod Pathol* **2015**; 28:1369-82.
14. Hong JN, Berggren EK, Campbell SL, Smith JS, Rahangdale L. Abnormal cervical cancer screening in pregnancy and preterm delivery. *Paediatric and perinatal epidemiology* **2014**; 28:297-301.

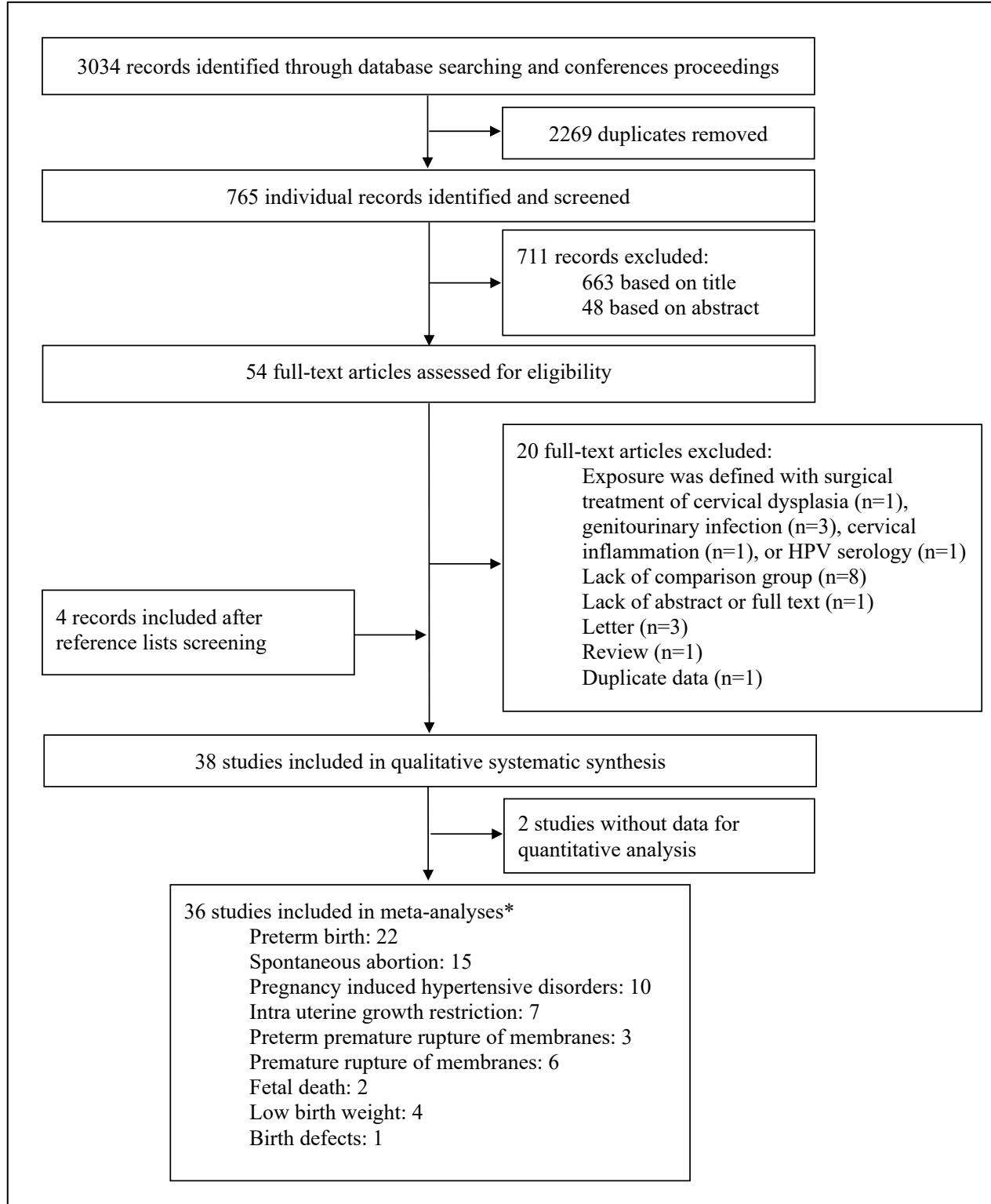
15. Ticconi C, Pietropolli A, Fabbri G, Capogna MV, Perno CF, Piccione E. Recurrent miscarriage and cervical human papillomavirus infection. *American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989)* **2013**; 70:343-6.
16. Conde-Ferraz L, Chan May Ade A, Carrillo-Martinez JR, Ayora-Talavera G, Gonzalez-Losa Mdel R. Human papillomavirus infection and spontaneous abortion: a case-control study performed in Mexico. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **2013**; 170:468-73.
17. Cho G, Min KJ, Hong HR, et al. High-risk human papillomavirus infection is associated with premature rupture of membranes. *BMC pregnancy and childbirth* **2013**; 13:173.
18. Yang R, Wang Y, Qiao J, Liu P, Geng L, Guo YL. Does human papillomavirus infection do harm to in-vitro fertilization outcomes and subsequent pregnancy outcomes? *Chinese medical journal* **2013**; 126:683-7.
19. Skoczynski M, Gozdzicka-Jozefiak A, Kwasniewska A. Prevalence of human papillomavirus in spontaneously aborted products of conception. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* **2011**; 90:1402-5.
20. Zuo Z, Goel S, Carter JE. Association of cervical cytology and HPV DNA status during pregnancy with placental abnormalities and preterm birth. *American journal of clinical pathology* **2011**; 136:260-5.
21. Banhidy F, Acs N, Puho EH, Czeizel AE. Birth outcomes among pregnant women with genital warts. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* **2010**; 108:153-4.
22. Mamas IN, Sourvinos G, Spandidos DA. Maternal human papillomavirus (HPV) infection and its possible relationship with neonatal prematurity. *British journal of biomedical science* **2010**; 67:222-4.
23. Karowicz-Bilinska A. [The latent infection of human papilloma virus in pregnant woman and colonization of placenta--preliminary report]. *Ginekologia polska* **2007**; 78:966-70.
24. Torres A, Rosa ER, Mendez K, Menendez A, Romaguera J. Cervical dysplasia and pre-term birth in San Juan city hospital: a cohort retrospective study. *Boletin de la Asociacion Medica de Puerto Rico* **2013**; 105:36-8.
25. Perino A, Giovannelli L, Schillaci R, et al. Human papillomavirus infection in couples undergoing in vitro fertilization procedures: impact on reproductive outcomes. *Fertil Steril* **2011**; 95:1845-8.
26. Subramaniam A, Lees BF, Becker DA, Tang Y, Khan MJ, Edwards RK. Evaluation of Human Papillomavirus as a Risk Factor for Preterm Birth or Pregnancy-Related Hypertension. *Obstetrics and gynecology* **2016**; 127:233-40.
27. Srinivas SK, Ma Y, Sammel MD, et al. Placental inflammation and viral infection are implicated in second trimester pregnancy loss. *American journal of obstetrics and gynecology* **2006**; 195:797-802.
28. Miller ES, Sakowicz A, Grobman WA. The association between cervical dysplasia, a short cervix, and preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology* **2015**; 213:543 e1-4.
29. Mosbah A, Barakat R, Nabel Y, Barakat G. High-risk and low-risk human papilloma virus in association to spontaneous preterm labor: a case-control study in a tertiary center, Egypt. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal*

Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet **2017**:1-6.

30. Cohen E, Levy A, Holcberg G, Wiznitzer A, Mazor M, Sheiner E. Perinatal outcomes in condyloma acuminata pregnancies. Arch Gynecol Obstet **2011**; 283:1269-73.
31. Zaidi NI, McNamara JM, Ismail M, Kay HH. Human Papilloma Virus (HPV) and Pregnancy Outcomes. In: REPRODUCTIVE SCIENCES. SAGE PUBLICATIONS INC 2455 TELLER RD, THOUSAND OAKS, CA 91320 USA:185A-6A.
32. Lopez-Hernandez D, Beltran-Lagunes L, Brito-Aranda L, Lopez-Hernandez Mde L. [Human papillomavirus infection and its correlates with clinically relevant gynecological and obstetric conditions: A cross-sectional study]. Med Clin (Barc) **2016**; 147:101-8.
33. Sikstrom B, Hellberg D, Nilsson S, Brihmer C, Mardh PA. Contraceptive use and reproductive history in women with cervical human papillomavirus infection. Adv Contracept **1995**; 11:273-84.
34. Tanaka H, Karube A, Kodama H, Fukuda J, Tanaka T. Mass screening for human papillomavirus type 16 infection in infertile couples. The Journal of reproductive medicine **2000**; 45:907-11.
35. Comar M, Monasta L, Zanotta N, Vecchi Brumatti L, Ricci G, Zauli G. Human papillomavirus infection is associated with decreased levels of GM-CSF in cervico-vaginal fluid of infected women. Journal of Clinical Virology **2013**; 58:479-81.
36. Oborna I, Ondryasova H, Zborilova B, Brezinova J, Vrbkova J. Does presence of human papillomavirus (HPV) infection influence the results of in vitro fertilization (IVF) treatment? Fertility and Sterility **2016**; 106:e335-e6.
37. Spandorfer SD, Bongiovanni AM, Fasioulotis S, Rosenwaks Z, Ledger WJ, Witkin SS. Prevalence of cervical human papillomavirus in women undergoing in vitro fertilization and association with outcome. Fertil Steril **2006**; 86:765-7.
38. Nimrodi M, Kleitman V, Wainstock T, et al. The association between cervical inflammation and histologic evidence of HPV in PAP smears and adverse pregnancy outcome in low risk population. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **2018**; 225:160-5.
39. Ambuhl LMM, Leonhard AK, Widen Zakhary C, et al. Human papillomavirus infects placental trophoblast and Hofbauer cells, but appears not to play a causal role in miscarriage and preterm labor. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica **2017**; 96:1188-96.
40. Ford JH, Li M, Scheil W, Roder D. Human papillomavirus infection and intrauterine growth restriction: a data-linkage study. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet **2017**:1-7.
41. Kaur H. Does Human Papillomavirus Affect Pregnancy Outcomes? An Analysis of Hospital Data 2012-2014. International Journal of Women's Health and Wellness **2015**.
42. Caballero A, Dudley D, Ferguson J, Pettit K, Boyle A. Maternal Human Papillomavirus and Preterm Premature Rupture of Membranes: A Retrospective Cohort Study. Journal of women's health (2002) **2019**; 28:606-11.

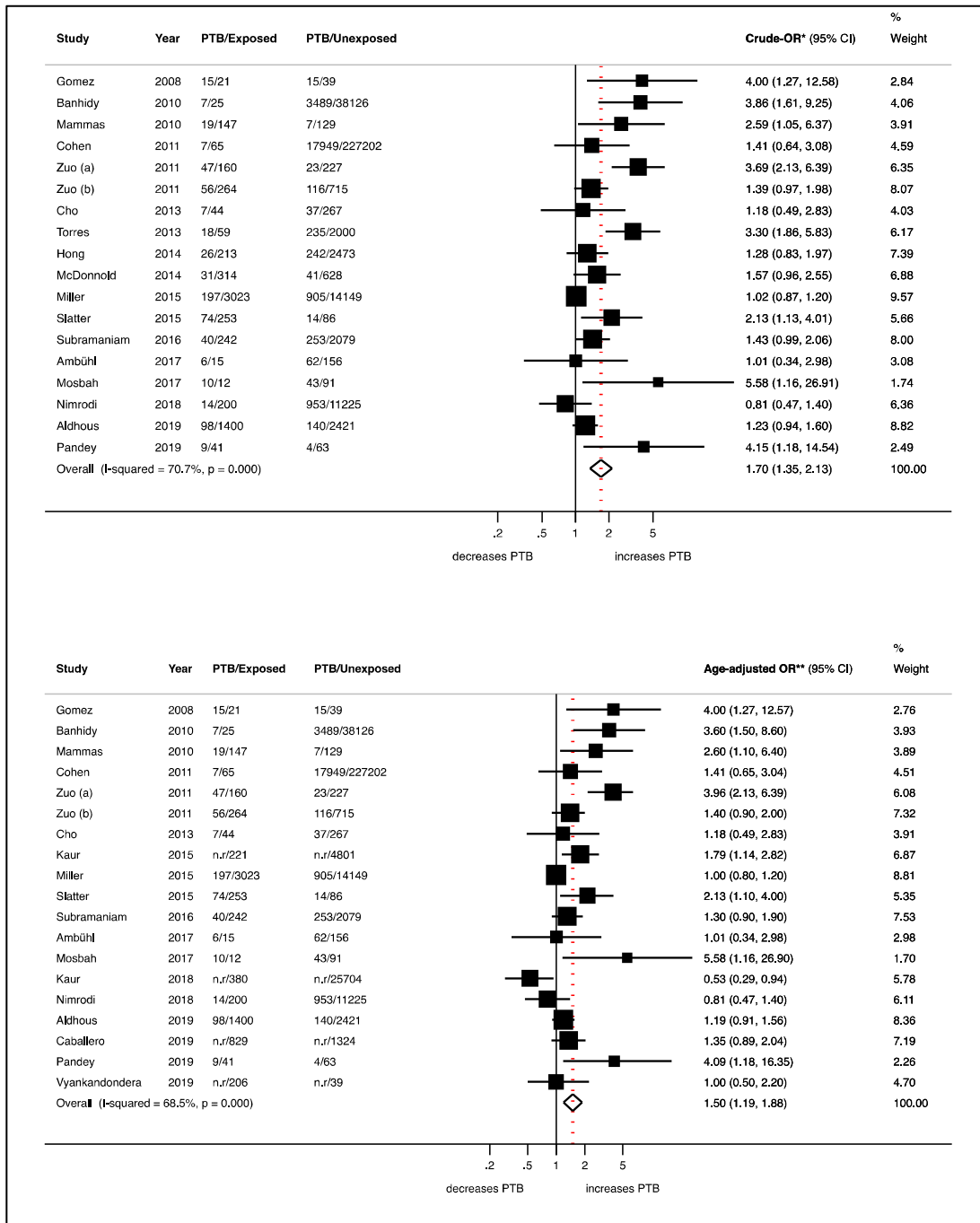
43. Aldhous MC, Bhatia R, Pollock R, et al. HPV infection and pre-term birth: a data-linkage study using Scottish Health Data. *Wellcome Open Res* **2019**; 4:48.
44. Vyankandondera J, Wambua S, Irungu E, et al. Type-specific HPV prevalence, incident cases, persistence and associated pregnancy outcomes among HIV-infected women in Kenya. *Sexually transmitted diseases* **2019**.
45. Bober L, Guzowski G, Moczulska H, Sieroszewski P. Influence of human Papilloma Virus (hPV) infection on early pregnancy. *Ginekologia polska* **2019**; 90:72-5.
46. Pandey D, Solleti V, Jain G, et coll. Human Papillomavirus (HPV) Infection in Early Pregnancy: Prevalence and Implications. *Infectious Diseases in Obstetrics & Gynecology* **2019**; 2019:4376902.
47. Kaur H, Schmidt-Grimminger D, Chen B, et al. HPV prevalence and its association with perinatal outcomes among singleton mothers: Analysis of pregnancy risk assessment and monitoring system (PRAMS) data, 2004-2011. *Current Women's Health Reviews* **2019**; 15:143-9.
48. Banura C, Franceschi S, van Doorn LJ, et al. Prevalence, incidence and clearance of human papillomavirus infection among young primiparous pregnant women in Kampala, Uganda. *Int J Cancer* **2008**; 123:2180-7.
49. Noventa M, Andrisani A, Gizzo S, Nardelli GB, Ambrosini G. Is it time to shift the attention on early stages embryo development to avoid inconclusive evidence on HPV-related infertility: debate and proposal. *Reprod Biol Endocrinol* **2014**; 12:48.
50. Deeks JJ. Systematic reviews of published evidence: miracles or minefields? *Ann Oncol* **1998**; 9:703-9.

Figure 1. Study flow diagram



* Some studies included more than one adverse pregnancy outcome

Figure 2. Association between HPV infection and preterm birth



* Study's crude odds ratios were derived from study's raw data and size-weighted pooled using random effects model. Studies without raw data were not included in pooled crude synthesis.

** Study's odds ratios adjusted for at least maternal age were size-weighted and pooled using random effects model. Refer to the supplementary table 2 for more details on variables adjusted for in each study.

PTB: preterm birth; OR: odds ratio; CI: confidence interval; n.r.: not reported.

Figure 3. Subgroup analyses of association between HPV infection and preterm birth

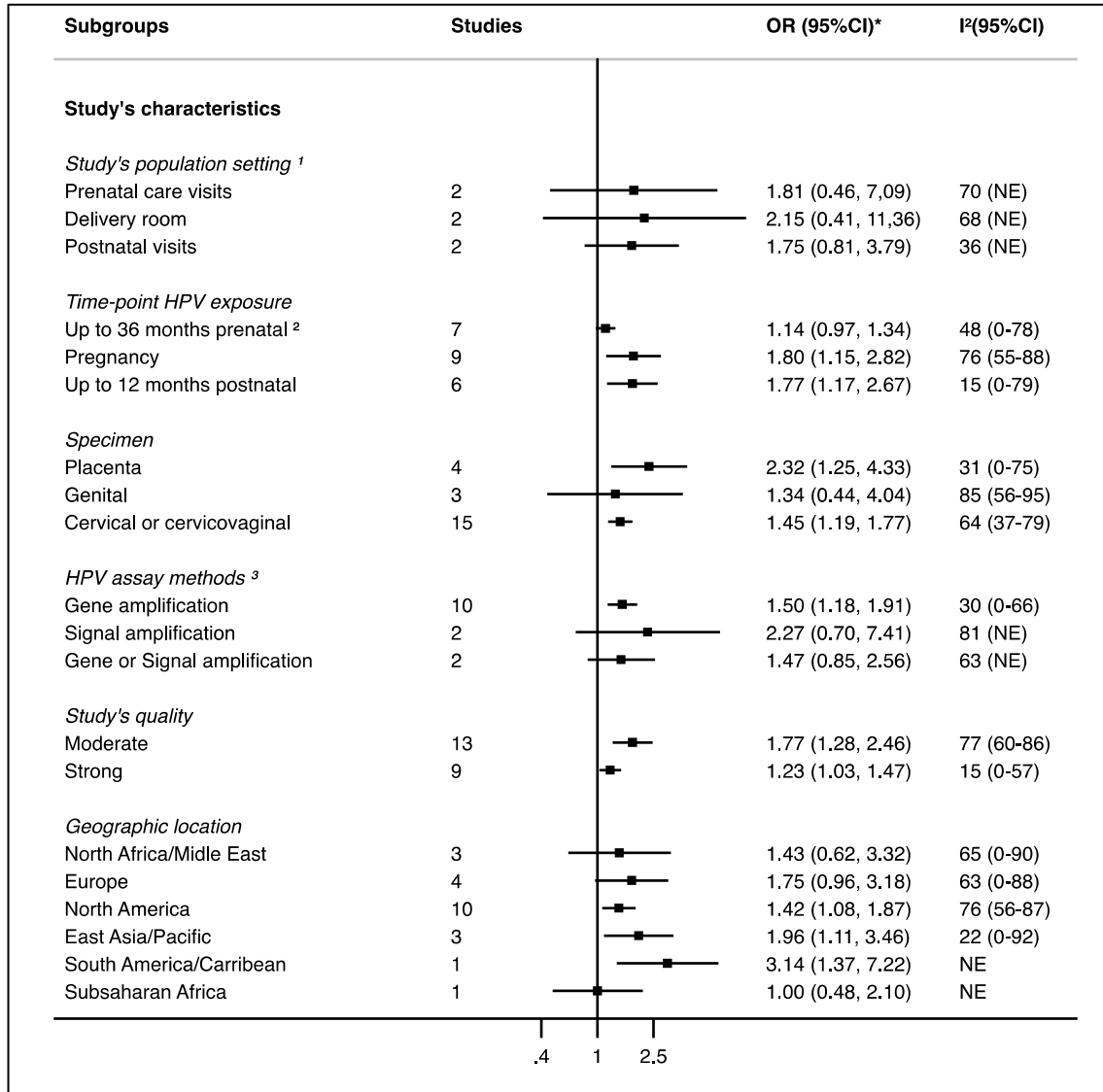
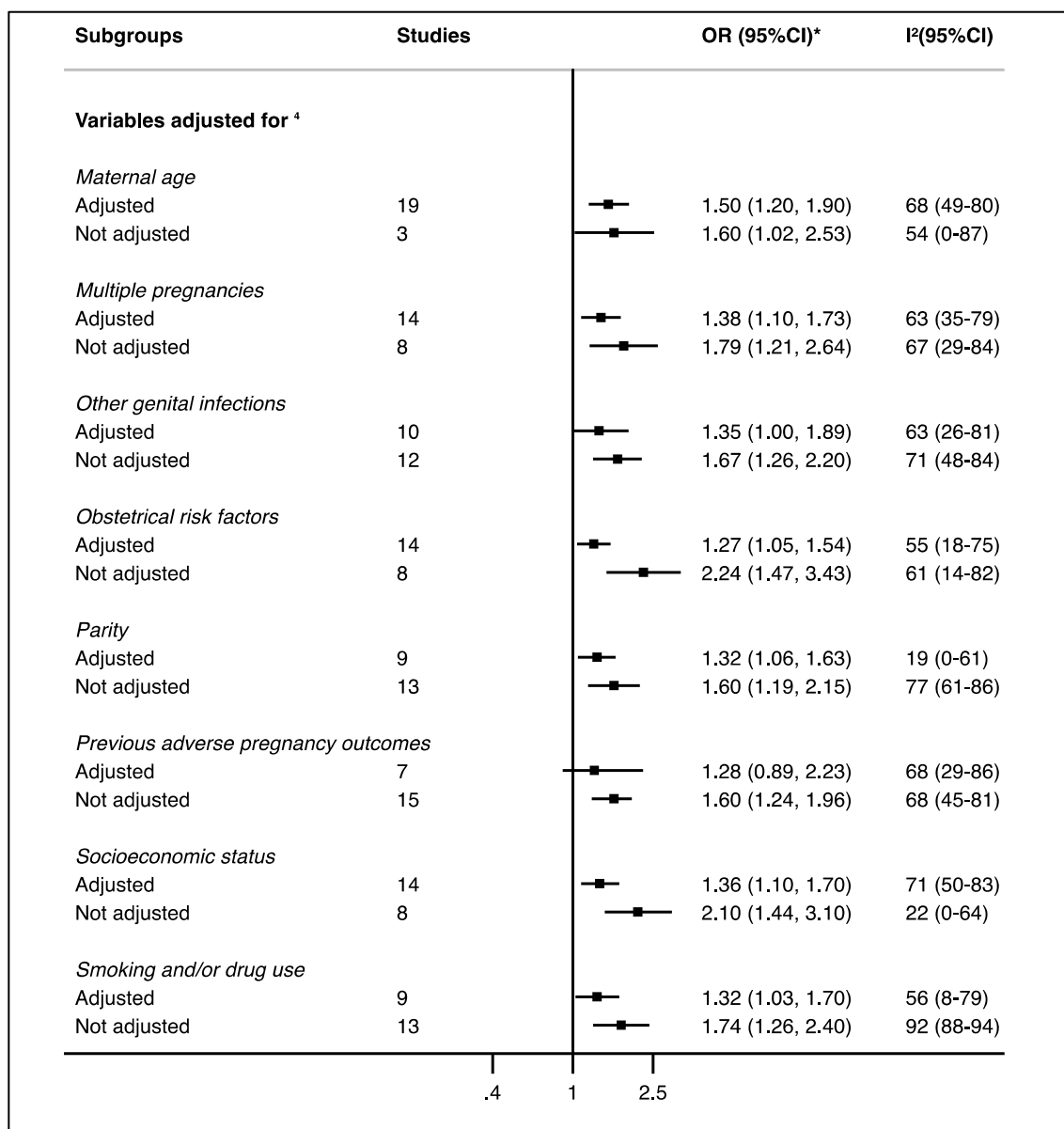


Figure 3 (continued)



* Subgroup OR (odds ratios) are size weighted and pooled individual study odds ratios, using random effects model including studies that adjusted for at least the subgroup characteristic. Not adjusted subgroup odds ratios are size weighted and pooled individual study odds ratios using random effects model including studies that did not adjusted for the subgroup characteristic.

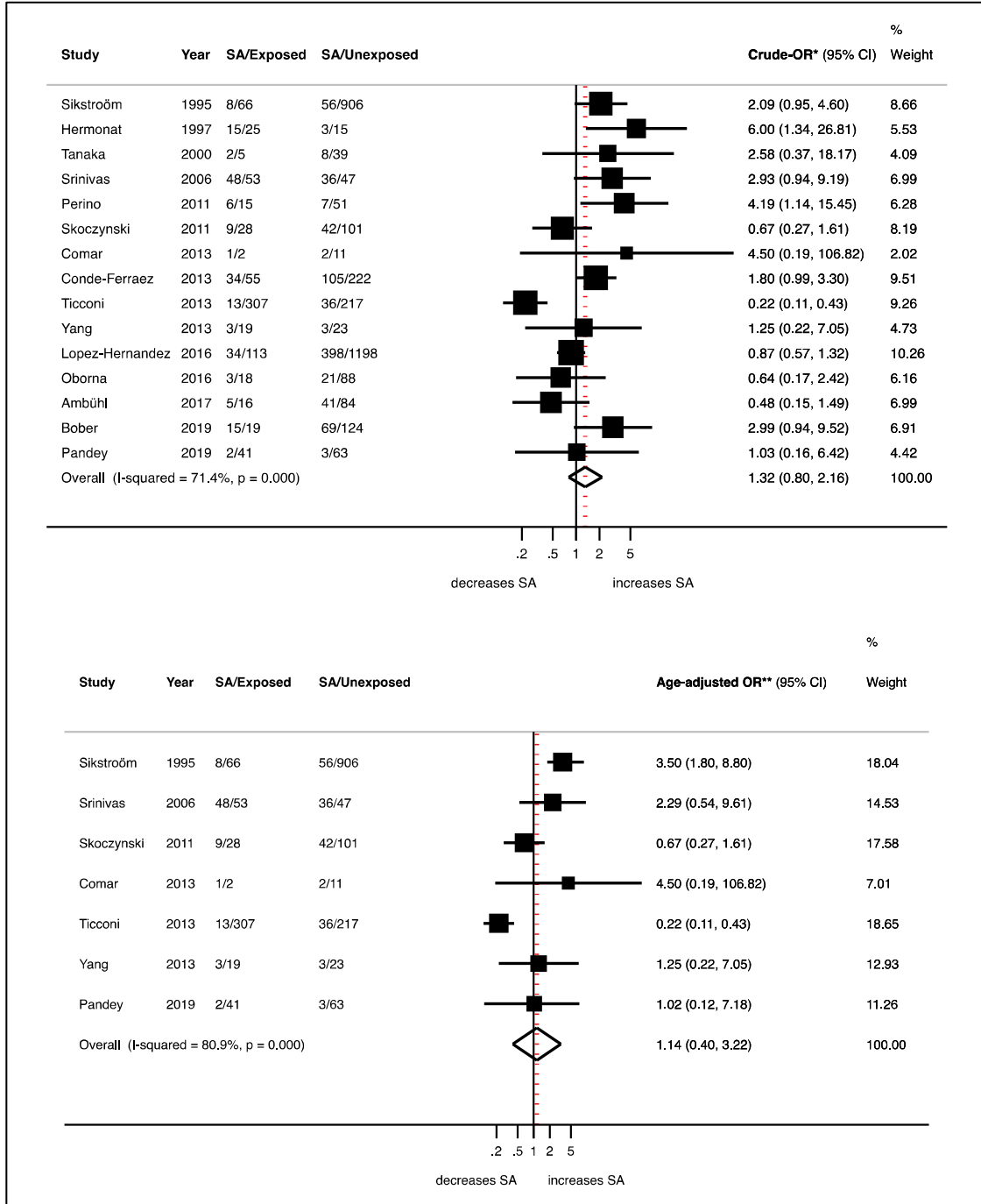
¹ Only for prospective cohorts and prospective case-controls studies

² HPV exposure may have been measured during pregnancy in some studies, but details were not provided.

³ Refer to supplementary table 1 for more details on laboratory methods used in each study.

⁴ Refer to the supplementary table 2 for more details on adjustment methods used and variables adjusted for in each study.

Figure 4. Association between HPV infection and spontaneous abortion



* Study's crude odds ratios were derived from study's raw data and size-weighted pooled using random effects model

** Study's odds ratios adjusted for at least maternal age were size-weighted pooled using random effects model. Refer supplementary table 2 for more details on variables adjusted for in each study.

OR: odd ratio, CI: confidence interval, SA: Spontaneous abortion.

Figure 5. Subgroup analyses of association between HPV infection and spontaneous abortion

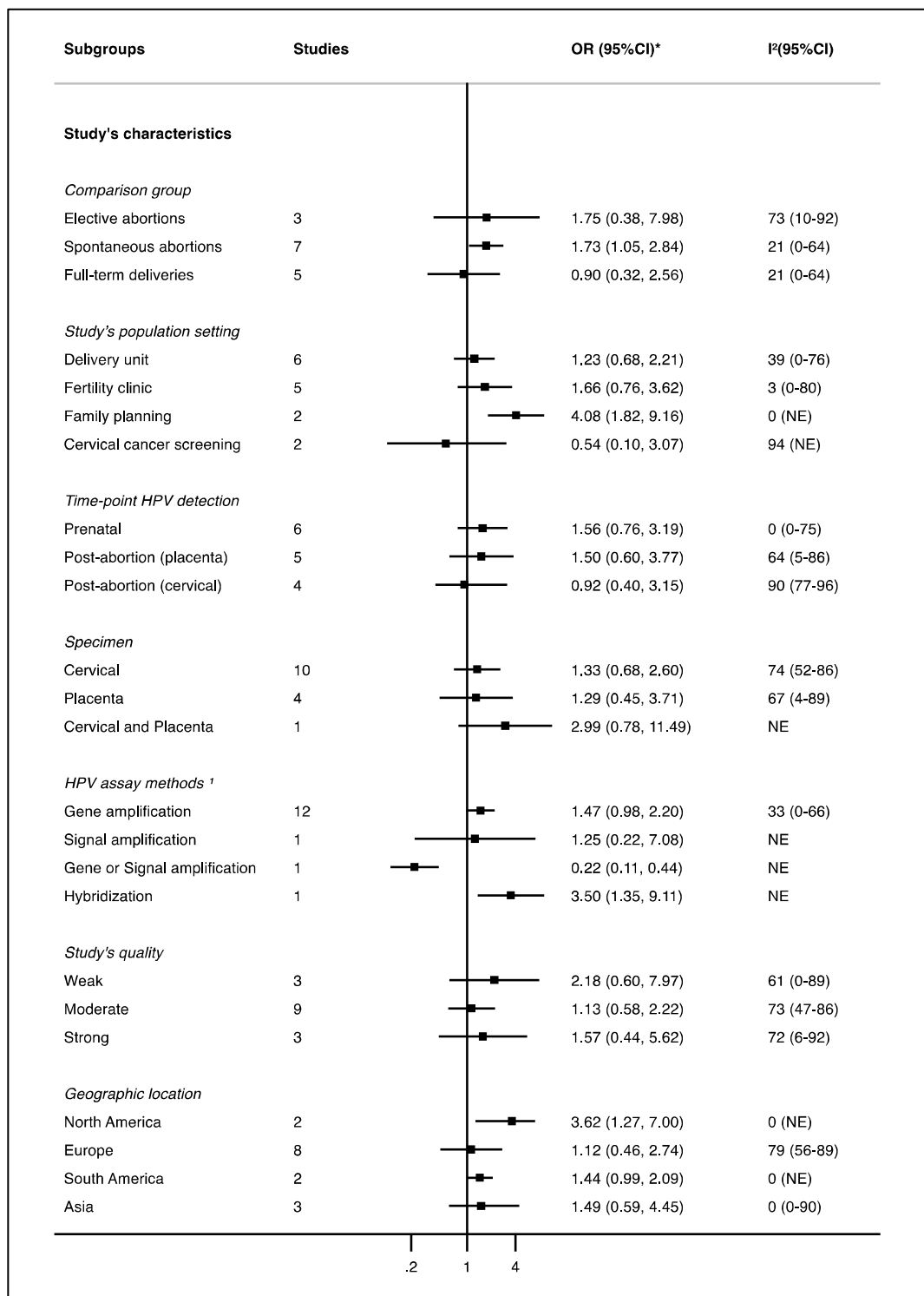
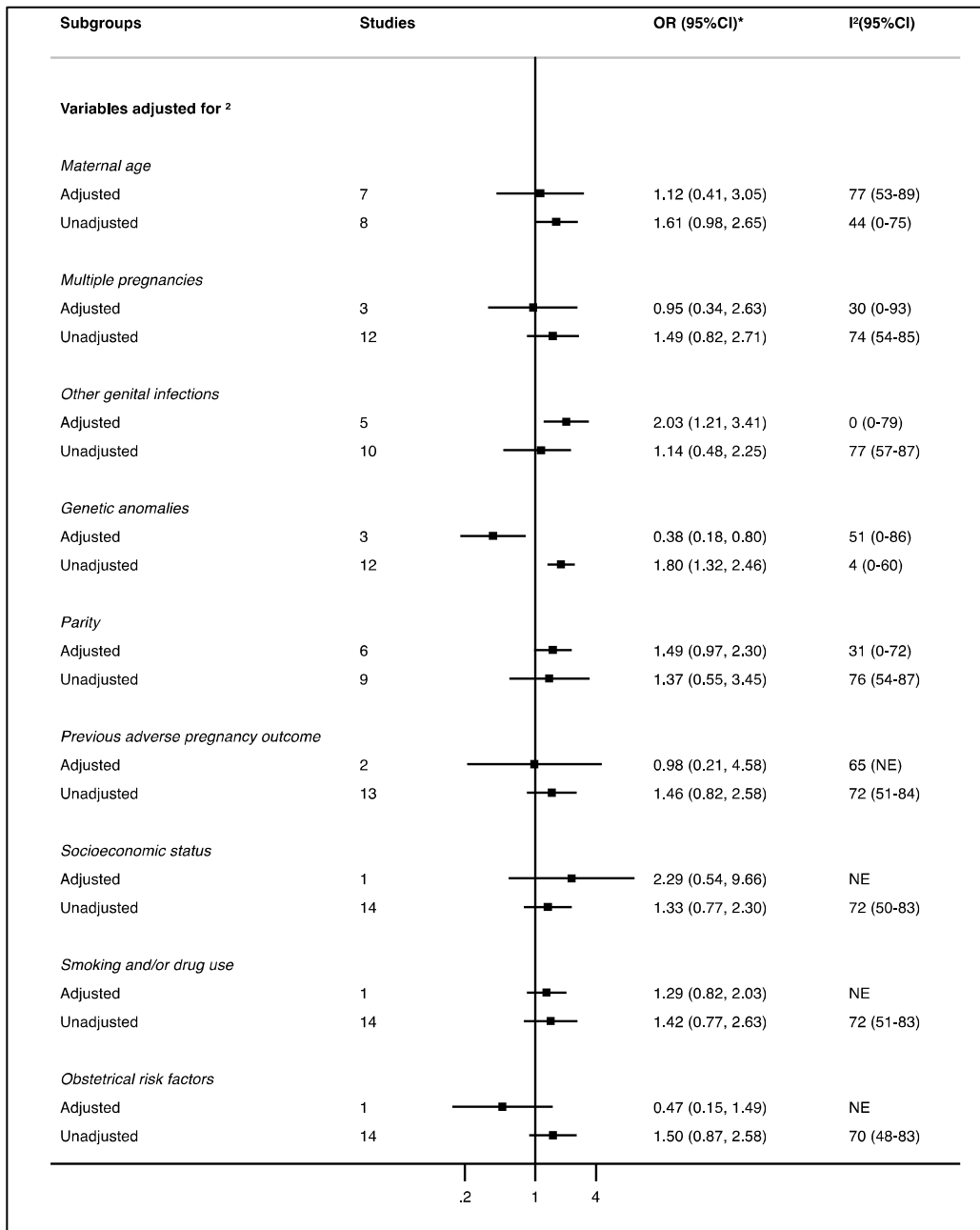


Figure 5 (continued)



* Subgroup OR (odds ratios) are size weighted and pooled individual study odds ratios, using random effects model including studies that adjusted for at least the subgroup characteristic. Not adjusted subgroup odds ratios are size weighted and pooled individual study odds ratios using random effects model including studies that did not adjusted for the subgroup characteristic.

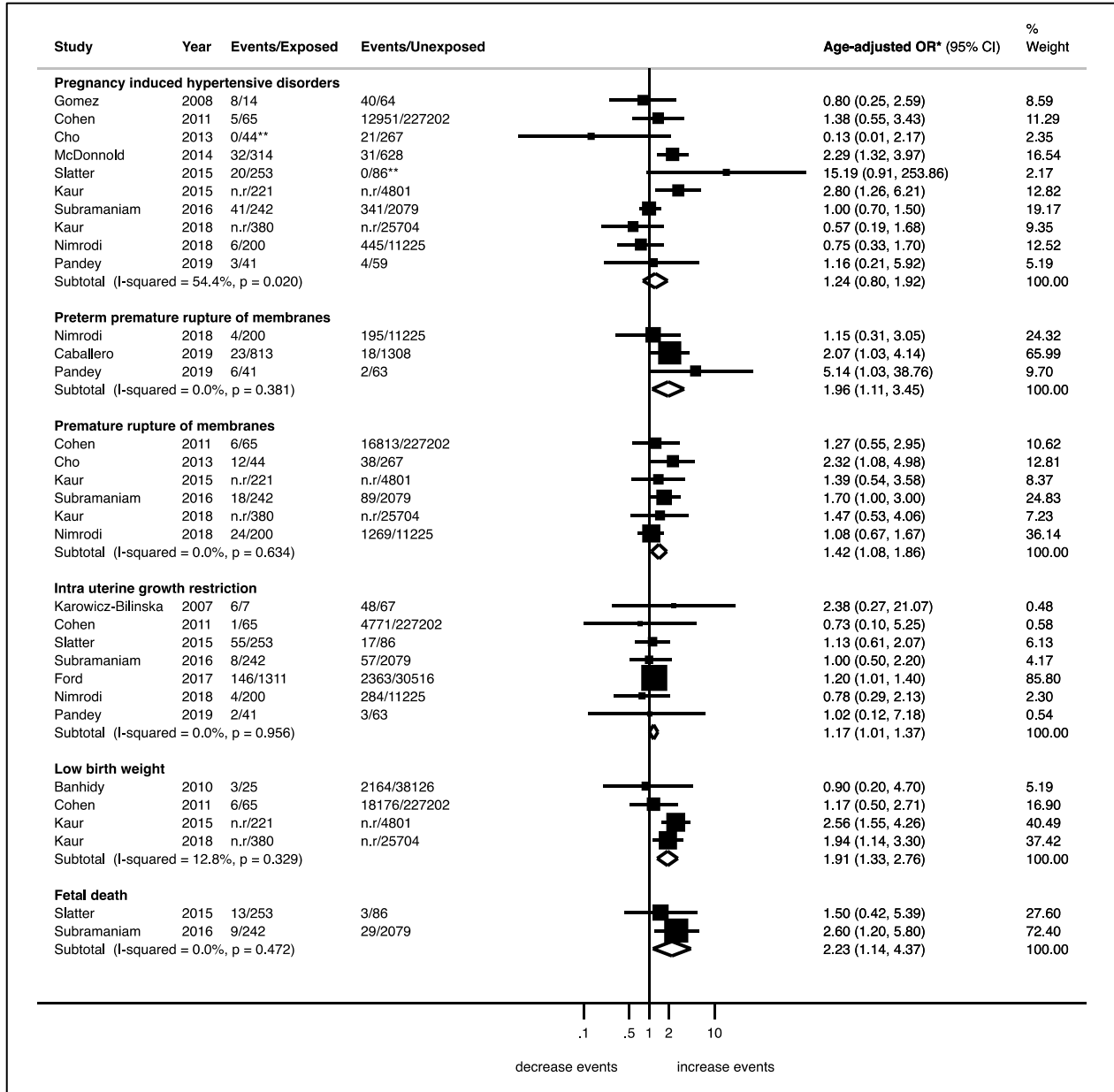
1 Refer to supplementary table 1 for more details on laboratory methods used in each study

2 Refer to the supplementary table 2 for more details on adjustment methods used and variables adjusted for in each study.

I²: percentage of the variability in odds ratios that is due to true heterogeneity across subgroup's studies

NE: Not estimable; CI: confidence intervals.

Figure 6. Association between HPV infection and adverse pregnancy outcomes



* For each adverse pregnancy outcome, the summary effect is a random effect weighted odd ratio derived from individual study odd ratio adjusted for at least maternal age. Refer to the supplementary table 2 for details on variables adjusted for in each study.

** If no events were observed in one of the comparison groups 0.5 was added to each cell of 2x2 table.

OR: odd ratio; CI: confidence intervals; n.r: not reported.

Tableau 1. Sensitivity analyses of association between HPV infection and preterm birth

Sensitivity analysis	Rationale	Number of studies	OR (95% CI)^a	I² (95% CI)
HPV-exposure measurement: HPV-DNA testing	Reducing misclassification of HPV-exposure through including only studies that detected HPV by HPV-DNA testing	10	2.01 (1.33-3.03)	66 (34-83)
HPV-exposure measurement: HPV-DNA or HPV-cotesting ^b	Reducing misclassification of HPV-exposure by including only studies that used HPV-DNA or HPV-cotesting	12	1.77 (1.31-2.38)	61 (26-79)
HPV-exposure measurement: HPV-DNA testing and low risk of bias ^c	Reducing misclassification of HPV-exposure and confounding by including only studies that used HPV-DNA testing and adjusted for at least four out of the following confounders: maternal age, multiple pregnancies, other genital infections, obstetrical risk factors, parity, preterm birth history, smoking, and socioeconomic status	6	1.54 (1.04-2.28)	44 (0-78)
HPV-exposure during pregnancy	Assuming that pregnancy represents the exposure time-window, the inclusion of only studies that measured HPV-exposure during pregnancy should ensure the construct validity underlying the association between HPV and adverse pregnancy outcomes	8	1.70 (1.06-2.73)	78 (56-89)
Low risk of bias	Reducing confounding by including only studies that adjusted for at least four out of the following confounders: maternal age, multiple pregnancies, other genital infections, obstetrical risk factors, parity, preterm birth history, smoking, and socioeconomic status	9	1.32 (1.06-1.65)	33 (0-69)

^a The pooled odds ratios (OR) are the random effect weighted summary of individual study odds ratios included in each sensitive analysis and included only study that adjusted for at least maternal age.

^b Exposure was based on concurrent testing for HPV and cervical cytology. Refer to supplementary table 1 for details on HPV detection methods used by each study

^c Refer to supplementary table 2 for the summary of confounders considered as appropriately adjusted for and the methods used to control for confounding in each study.

5.3 Troisième article : Association entre l'infection VPH et l'accouchement prématuré

Statut de l'article: En cours de révision par les coauteurs

Titre: Human papillomavirus infection and Preterm birth: A prospective cohort study

Contribution des auteurs:

J'ai élaboré le protocole de recherche et contribué au prélèvement des placentas. J'ai assuré la mise en commun des données et le nettoyage de la base de données. J'ai procédé à la définition et sélection des variables utilisées dans cet article et fait les analyses statistiques. J'ai produit les tableaux et les figures et rédigé le manuscrit.

Helen Trottier a assuré la supervision de la mise en œuvre de l'étude et a contribué à la collecte des données et à la conception de la stratégie d'analyse.

Helen Trottier et Marie-Hélène Mayrand ont contribué à la définition et à la sélection des variables utilisées dans cet article. Elles ont participé à la rédaction du manuscrit et ont fait une révision critique du manuscrit. Marie-Hélène Mayrand a contribué à la validation des données dans les dossiers médicaux.

Louise Laporte a assuré la collecte des données (questionnaires et dossiers médicaux), a contribué au prélèvement des placentas, a assuré la relecture du manuscrit et a procédé à la validation des données dans les dossiers médicaux.

Julie Lacaille a assuré la relecture du manuscrit et a procédé à la validation des données dans les dossiers médicaux. Monica Zahreddine a contribué à la collecte des données des dossiers médicaux.

François Audibert a contribué à la validation des données dans les dossiers médicaux et à la révision du manuscrit.

Les autres coauteurs du groupe HERITAGE ont contribué à la conception de la cohorte HERITAGE et ont fait une révision critique du manuscrit de cet article.

Human papillomavirus infection and Preterm birth: A prospective cohort study

Joseph Niyibizi,^{1,2} Marie-Hélène Mayrand,^{3,4} François Audibert,⁵ Patricia Monnier,⁶ Paul Brassard,⁷ Louise Laporte,² Julie Lacaille,⁴ Monica Zahreddine,² Marie-Josée Bédard,³ Isabelle Girard,⁸ Diane Francoeur,⁵ Ana Maria Carceller,^{2,9} Jacques Lacroix,⁹ William Fraser,¹⁰ François Coutlée,¹¹ and Helen Trottier^{1,2, *} for HERITAGE Study

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

²Centre de Recherche du Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal, Montreal, Canada.

³Department of Obstetrics and Gynecology, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Canada.

⁴Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Canada

⁵Department of Obstetrics and Gynecology, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal, Montreal, Canada.

⁶Department of Obstetrics and Gynecology and Research Institute of the McGill University Health Center, Montreal, Canada.

⁷Division of Clinical Epidemiology, McGill University Health Center, Montreal, Canada

⁸Department of Obstetrics and Gynecology, St-Mary's Hospital Center, Montreal, Canada

⁹ Department of Pediatrics, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal, Montreal, Canada.

¹⁰Department of Obstetrics and Gynecology, Centre de recherche du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada.

¹¹Départements de clinique de Médecine de laboratoire et de Médecine, Services de biologie moléculaire et d'infectiologie, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada and Département de Microbiologie, Infectiologie et Immunologie, Université de Montréal, Montreal, Canada.

***Corresponding author contact information:** Dr. Helen Trottier, MSc., PhD. Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Department of Social and Preventive Medicine, Université de Montréal, 3175

Côte Sainte-Catherine, Room B.17.002, Montreal H3T 1C5, QC, Canada; Tel: 001 (514) 345-4931, ext. 7152,
helen.trottier@umontreal.ca

ABSTRACT

Background: Preterm births remain a leading cause of perinatal mortality and lifelong morbidity worldwide. Most are of unknown etiology, although several infectious processes have been implicated. We assessed whether Human papillomavirus (HPV) infection, a frequent infection in women of childbearing age, is associated with preterm birth.

Methods: We analyzed data from 899 pregnant women recruited to the prospective HERITAGE cohort study between 2010-2016, in three academic hospitals in Montreal, Canada. We measured the association between vaginal HPV DNA detection in the first and third trimesters of pregnancy, and placenta HPV infection and preterm birth (< completed 37 weeks of gestation). Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were adjusted by inverse probability of treatment weights (IPTW) of propensity score.

Results: We detected HPV DNA in 42% of vaginal samples collected during the first trimester, and in 11.1% of placentas at delivery. Fifty-five participants experienced preterm birth (38 spontaneous and 17 medically indicated). Persistent vaginal HPV16/18 detection was strongly associated with all preterm (adjusted OR (aOR) 3.72; 95% CI 1.47-9.39) and spontaneous preterm birth (aOR 3.32; 1.13-9.80), as was placental HPV infection: all preterm (aOR 2.53; 95% CI 1.06-6.03); spontaneous preterm birth (aOR 2.92; 95% CI 1.09-7.81). Results were similar when restricting the analysis to participants without a history of cervical treatment.

Conclusion: Our results support the hypothesis that persistent HPV16/18 infection increases the risk of preterm birth, independently of cervical treatment. If confirmed in larger, more diverse populations, our findings suggest that HPV vaccination may lead to a decrease in preterm births.

Keywords: Human papillomavirus (HPV), pregnancy, placenta, preterm birth

BACKGROUND

Preterm birth remains a leading cause of perinatal mortality and lifelong morbidity worldwide.¹ Genital tract viral infections may alter the protection offered by the cervical epithelium and facilitate ascending bacterial infection causing preterm labor.² Viral infections may also directly inhibit trophoblast function and disrupt the fetal-placental-maternal immune system, increasing the risk of preterm labor and preterm birth.³

Human papillomavirus (HPV) is the most common viral infection of the genital tract.⁴ The age groups with the highest prevalence of HPV infection are also the age groups with the highest birth rates.⁵ In vitro studies⁶ and animal models⁷ have implicated HPV infections in several adverse pregnancy outcomes. However, clinical studies have yielded mixed results in regard to the association between HPV and preterm birth, possibly owing to HPV-exposure misclassification, detection of HPV at inappropriate time-points and insufficient control for confounding.⁸ Given the high prevalence of HPV infection in women of childbearing age, the mechanistic plausibility of a link between preterm birth and HPV infection, the important burden of preterm birth, and the availability of effective HPV vaccines as a preventive method, confirmation of this association is of utmost interest. Therefore, we prospectively assessed whether vaginal infections during pregnancy and placental HPV at birth were independently associated with preterm birth.

METHODS

Design, study population and collection of samples

We conducted a prospective cohort study (HERITAGE study) enrolling 1051 pregnant women from three university-affiliated health care centers in Montreal, Quebec (Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal and Saint-Mary's Hospital Center) between November 2010 and October 2016. The study design and procedures have been described previously.⁹ Briefly, pregnant women of at least 18 years of age were recruited during the first trimester of pregnancy. Women who were HIV positive or unable to provide written consent were not eligible for the HERITAGE cohort study. For this analysis, we excluded women with multiple pregnancies, women who had spontaneous or induced abortions and women with a history of cervico-isthmic incompetency who underwent a prophylactic cerclage in the first trimester. At recruitment, participants provided a self-collected vaginal sample for genotype-specific HPV-testing. Participants who tested positive for HPV DNA at the first trimester visit provided an additional swab for genotype-specific HPV DNA testing at 32–35

weeks of gestation. Placenta swabs and biopsy specimens were collected immediately after birth following a standardized procedure minimizing the risk of contamination.¹⁰ Socio-demographic status, medical and sexual history, and tobacco and alcohol consumption were documented at baseline. Pregnancy history and delivery information were extracted from electronic medical records.

HPV-DNA testing

HPV detection and genotyping was performed with the Linear Array genotyping assay (Roche molecular systems®) detecting 36 mucosal HPV genotypes including genotypes 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, and 89. In this study, HPV genotypes 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73 and 82 were considered high-risk HPV (HR-HPV), and HPV genotypes 6, 11, 26, 34, 40, 42, 44, 53, 54, 61, 62, 67, 69, 70, 71, 72, 81, 83, 84 and 89 were considered as low risk HPV (LR-HPV).^{10,11}

Definition of preterm birth

Preterm birth was defined as a live birth or stillbirth between 20^{0/7} weeks and 36^{6/7} weeks of gestation.¹² First trimester ultrasound is part of routine prenatal care in the recruiting centers and was used to confirm gestational age. The outcome of our primary analysis was overall preterm birth irrespective of etiology. We also analyzed HPV infection as a risk factor for spontaneous preterm births specifically. This category included only births following spontaneous onset of labor or preterm premature rupture of membranes. The participants presenting with cervical dilation in the second trimester requiring emergency cerclages (n=5) were included in the spontaneous preterm birth category, irrespective of gestational age at delivery.

Definition of exposure

Exposure to HPV was conceptualized as (1) vaginal HPV infection detected in the first trimester, (2) persistent HPV infection, defined as vaginal HPV infection detected in both the first and third trimesters and (3) placental HPV infection. We first categorized vaginal HPV infection detected in the first trimester as a binary variable: negative or positive for any HPV genotype; subsequently, we constructed a 4-level variable with mutually exclusive categories: negative for HPV, positive for LR-HPV only, positive for HR-HPV but not genotypes 16/18 and positive for HPV16 or HPV18. Persistent HPV infection was defined as a variable with five mutually exclusive categories: negative for HPV, transient HPV infection with any type (positive at first trimester only), persistent LR-HPV only, persistent HR-HPV but not genotypes 16/18, and persistent HPV16/18 at both first and third trimesters. For placental HPV infection, we used a binary categorization: negative or positive for any HPV genotype.

Missing data

Missing values were lower than 1% for all variables except pregnancy-induced hypertensive disorders (1.1%), alcohol use (1.4%), gestational diabetes (2.3%) and history of treatment for cervical intraepithelial neoplasia (8.1%). Missingness was unrelated to the observed values of the outcome or the exposure. Thus, we assume that a complete case analysis would not have led to bias.¹³ However, 12.6% (113/899) of participants had at least one variable with a missing value. Therefore, for the sake of precision, we imputed missing data by the mean or mode according to whether the missing value was a continuous or categorical variable, respectively.

Statistical analysis

Primary analysis

To assess the association between HPV infection and preterm birth, odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (95% CI) were estimated using unconditional logistic regression. To control for confounding, adjusted odds ratios (aOR) and their 95% confidence interval (95% CI) were obtained using inverse propensity treatment weights (IPTW).¹⁴ We estimated a propensity score of any HPV infection during the first trimester and a propensity score of any placental HPV infection. The selection of predictors of propensity scores was based on a priori knowledge of risk factors for preterm birth, regardless of whether or not they were related to HPV infection.¹⁵ The following factors that have been consistently associated with preterm births across several studies were used to predict propensity scores: maternal age (years), ethnic origin (White/others), completed education (years), smoking at enrollment (yes/no), number of days when alcohol was consumed since the beginning of the pregnancy (none, 1-4 days, ≥ 5 days), history of preterm birth (multiparous without preterm birth, multiparous with preterm birth, or nulliparous), history of cervical treatment (yes/no), urinary or genital infections (yes/no), gestational diabetes (yes/no), and pregnancy induced hypertensive disorders (yes/no).¹⁶⁻¹⁸ We assessed the balance of covariates using standardized differences between HPV infected and non-infected women before and after weighting data by IPTW. A standardized difference of less than 0.10 was considered as sufficient balance.¹⁶ A balance of covariates according to the vaginal HPV status at first trimester and placental HPV at birth was reached after weighting by IPTW (Figure S1a and S1b in the Supplementary Appendix).

Subgroup analyses

To assess the robustness of our findings we conducted three subgroup analyses. First, because a history of preterm birth can be considered as a marker of unknown recurrent or chronic risk factors,¹⁶ we stratified

analysis according to history of preterm birth. Moreover, considering that cervical treatment in and of itself increases the risk of preterm birth by altering the physical integrity of the cervix,¹⁷ we compared women with and without a history of cervical treatment. Finally, because smoking is thought to augment the effect of HPV in precancerous and cancerous pathologies,¹⁹ we explored whether the association between HPV infection and preterm birth differed between smokers and non-smokers. All analyses were performed using STATA SE 14.2 (Stata Corporation, College Station, TX).

ETHICAL APPROVAL

The institutional ethical and research review boards of each participating site approved this study. Each participant provided written informed consent.

RESULTS

Participants

After excluding HERITAGE cohort participants who lost or terminated their pregnancy, those with a multiple pregnancy, and women with a history of cervico-isthmic insufficiency who underwent a first trimester prophylactic cerclage, the final sample included 899 singleton pregnancies with a valid first trimester HPV-DNA testing result (Figure 1).

Table 1 summarizes the participant characteristics. Overall, the mean (standard deviation) age at enrolment was 31.3 (\pm 4.6) and the majority of the study population were White, university educated women, and did not smoke or drink alcohol at enrollment. Approximately half were nulliparous, but less than 10% had received the HPV vaccine and a similarly low proportion had a history of cervical treatment for cervical intra-epithelial neoplasia. Only 2.6% had a genital or urinary infection during pregnancy. Participants were tested for genital *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoea* in the first trimester as part of routine prenatal care and none tested positive. Compared to participants who were negative for HPV, participants who tested positive for HPV were more likely to self-identify as White, smoke, have had a new sexual partner in the last year, have had a history of cervical treatment, and be nulliparous.

HPV infection

Overall, 378 participants (42.0%) were HPV positive at the first trimester recruitment visit, among whom 252 participants (28.0 %) were infected with at least one HR-HPV genotype and 167 (18.6 %) were infected by more than one HPV genotype (Table 2). Most participants who tested positive for HPV during the first trimester also were positive in the third trimester (68.3%; 258/378). Of the 258 HPV positive women during

the third trimester, 63 (24.5%) were infected with a new HPV genotype. Only 91 of 819 (11.1%) placentas that were sampled harbored HPV DNA.

HPV infection and preterm birth

Overall, 55 participants experienced preterm birth, of which 38 were spontaneous and 17 were medically indicated. The median gestational age of preterm infants was 36.0 weeks (interquartile range: 34-36). Of those infants, 55 were born after 34 weeks of gestational age, 3 between 32 and 34, and 8 were born before 32 weeks. As shown in Table 3, the detection of vaginal HPV DNA (any genotype) during the first trimester was not associated with an increased risk of preterm birth (aOR 1.39; 95% CI 0.79-2.46). However, the detection of HPV16/18 infection during the first trimester was associated with a stronger increased risk of preterm birth (aOR 2.55; 95% CI 1.07-6.04). The persistence of HPV16/18 between the first and third trimesters was associated with a larger increased risk of both overall preterm birth (aOR 3.72; 95% CI 1.47-9.39) and spontaneous preterm birth (aOR 3.32; 95% CI 1.13-9.80). Placental detection of any HPV DNA was also associated with all preterm births (aOR 2.53, 95% CI 1.06-6.03), and spontaneous preterm births (aOR 2.92; 95% CI 1.09-7.81).

Subgroup analyses

Given the strong association with persistent HPV16/18 and preterm birth, we explored how this association may vary depending on a priori risk of preterm birth. We compared women with and without persistent HPV16/18 according to history of preterm birth, history of cervical treatment and tobacco smoking (figure 2). Although our power to reach firm conclusions was limited by the small number of events in several subgroups, aORs for the association between persistent HPV16/18 infection and both all and spontaneous preterm births remained consistently elevated for each subgroup studied. Largely overlapping CIs limits the interpretation of the results but relative risk estimates do not suggest that the association between HPV and preterm birth is limited to certain subgroups.

DISCUSSION

We found that even in a population considered to be at low risk based on socio-demographic and sexual history characteristics, HPV infection is frequent in pregnancy, and most infections detected in the first trimester persist to the third trimester. The prevalence of HPV infection in our study was higher than previously described in several cohorts that also used broad spectrum, sensitive PCR-based methods to detect HPV on cervical specimens.^{20,21} However, a similar high HPV DNA detection rate was observed on vaginal specimens in a cohort of women attending college in the same city.²²

We did not find a significant association between vaginal HPV detection (any genotype) in the first trimester of pregnancy and preterm birth. However, vaginal HPV16/18 persistence during pregnancy, and any placental HPV detection were independently and strongly associated with the occurrence of both all and spontaneous preterm births. In a recent meta-analysis, HPV infections or HPV-related cytological abnormalities were associated with preterm births, but to a lesser degree than what was found in this study (pooled OR 1.50; 95% CI 1.19-1.88, n=19 studies).⁸ However, several studies included in the meta-analysis used abnormal pap testing results before or after pregnancy as a surrogate for HPV infection during pregnancy,^{23,24} some studies targeted only a limited number of HPV genotypes,^{6,25} or did not take into account important confounders such as age, previous treatment for cervical intra-epithelial neoplasia, other genital infections or other obstetrical risk factors.^{6,26} All those factors may have contributed to a biased, lower estimate of the association between HPV infection and preterm birth.⁸

Treatment for cervical dysplasia caused by HR-HPV increases the risk of preterm birth.¹⁷ It was not possible, in ecological or database studies, to differentiate between the effect of HPV infections in and of itself and that of cervical treatments.²⁷ In our population, the prevalence of cervical treatment was low, making it unlikely that it could explain the strong association between HPV and preterm birth. Moreover, excluding women who had a history of treatment did not change our conclusion. Another challenge of studying this topic is that HPV infections are more frequent among women who have other risk factors for preterm birth, such as young age, tobacco smoking, other genital infection and low socioeconomic status^{16,18,28} and thus may act merely as a marker for a pregnancy at higher risk of preterm birth. Through our detailed questionnaires and available clinical data, we were able to control for such factors using IPTW.

The main strength of this study is its prospective design that allowed for the detection of HPV throughout the exposure window-period (pregnancy) during which HPV can exert a direct detrimental effect.³ We also detected several HPV genotypes, which enabled us to assess the effect of distinct HPV genotypes. Furthermore, we used a standardized sampling protocol to avoid placental contamination. On both sides of each placenta, we collected three swabs (including one under the amniotic membrane) and four biopsies. It is noteworthy that our prevalence of placental HPV (11.1%) was similar to that reported by a recent Danish study using *in situ* hybridization to localize HPV within trophoblastic cells.²⁹ Using the IPTW technique, we generated a weighted sample in which the distribution of all measured confounders was similar between the groups of women studied. Lastly, having a detailed history of cervical dysplasia treatment enabled us to focus on the effect of HPV infection in women who had not been treated in the past.

This study has some limitations. First, although the IPTW adjustment allowed for the full control of a large number of confounders, some residual confounding is still possible. However, given the fact that the most important known risk factors for preterm birth were measured and taken into account either through restriction or adjustment by IPTW, and that subgroups analysis showed consistent associations between HPV and preterm birth, it seems unlikely that residual confounding would have a large impact on our findings.

Second, owing to small number of events, we could not conclude on whether or not HPV infection conferred a higher risk of preterm birth in subgroups of women with an elevated baseline risk. Despite our use of a strict standardized protocol for handling and testing the placenta specimens, contamination of the placenta during birth can never be completely ruled out as an explanation for HPV positive placental results. However, the fact that HPV was detected in biopsies and under the amniotic membrane indicates that true placental infection is more likely. Finally, we acknowledge that the study population of HERITAGE has several characteristics making it at low risk of preterm birth, and that our conclusions may not translate to higher risk populations.

In conclusion, this is the first report to prospectively observe that persistent HPV16/18 infection in pregnancy and placental HPV infection significantly increase the risk of preterm birth, above infections by other HPV genotypes, and separately from a history of cervical dysplasia treatment. If confirmed in larger and more diverse populations, these findings would support a role for HPV vaccination programs in the reduction of the burden of preterm births. This positive effect would likely be observed over the next decade at the population level in settings with high coverage HPV vaccination programs, when cohorts of girls vaccinated before sexual debut reach childbearing age.

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, Roche diagnostics and Merk Sharp and Dome. 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, Aurée 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 their 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 (JN, LL, JL, MZ, HT, MHM, FC, AMC, FA, MJB, IG,) or analysis and interpretation (JN, HT, MHM, FA) of the study. JN, HT, MHM wrote the first draft of the manuscript. All authors have subsequently read, revised, and approved the version that is being submitted.

REFERENCE

1. Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet* 2016; **388**(10063): 3027-35.
2. Racicot K, Cardenas I, Wunsche V, et al. Viral infection of the pregnant cervix predisposes to ascending bacterial infection. *J Immunol* 2013; **191**(2): 934-41.
3. Kwon JY, Romero R, Mor G. New insights into the relationship between viral infection and pregnancy complications. *American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989)* 2014; **71**(5): 387-90.
4. Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2006; **2006 Suppl**: 40470.
5. Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases. Summary Report 17 June 2019. <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/CAN.pdf> (accessed 27 July 2020).
6. Gomez LM, Ma Y, Ho C, McGrath CM, Nelson DB, Parry S. Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery. *Human reproduction (Oxford, England)* 2008; **23**(3): 709-15.
7. Henneberg AA, Patton WC, Jacobson JD, Chan PJ. Human papilloma virus DNA exposure and embryo survival is stage-specific. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2006; **23**(6): 255-9.
8. Niyibizi J, Zanre N, Mayrand MH, Trottier H. Association Between Maternal Human Papillomavirus Infection and Adverse Pregnancy Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of infectious diseases* 2020; **221**(12): 1925-37.
9. Trottier H, Mayrand MH, Coutlee F, et al. Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: Design, methods and preliminary results of the HERITAGE study. *Papillomavirus Res* 2016; **2**(Supplement C): 145-52.
10. IARC. Human papillomavirus. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; v. 100B. 2012. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B-11.pdf> (accessed September 25 2017).
11. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et coll. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; **348**(6): 518-27.
12. World Health Organization. International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics, Eleventh revision, version 2018. <https://icd.who.int/browse11/lm/en#/http://id.who.int/icd/entity/1726201225/mms/unspecified> (accessed 04 February 2019).
13. Hughes RA, Heron J, Sterne JAC, Tilling K. Accounting for missing data in statistical analyses: multiple imputation is not always the answer. *International journal of epidemiology* 2019.

14. Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Statistics in medicine* 2015; **34**(28): 3661-79.
15. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Stürmer T. Variable Selection for Propensity Score Models. *American journal of epidemiology* 2006; **163**(12): 1149-56.
16. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet* 2008; **371**(9606): 75-84.
17. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2017; **11**: Cd012847.
18. Ferrero DM, Larson J, Jacobsson B, et al. Cross-Country Individual Participant Analysis of 4.1 Million Singleton Births in 5 Countries with Very High Human Development Index Confirms Known Associations but Provides No Biologic Explanation for 2/3 of All Preterm Births. *PloS one* 2016; **11**(9): e0162506.
19. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, et al. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case--control study. *Cancer Causes Control* 2003; **14**(9): 805-14.
20. Lee SM, Park JS, Norwitz ER, et al. Risk of Vertical Transmission of Human Papillomavirus throughout Pregnancy: A Prospective Study. *PloS one* 2013; **8**(6): e66368.
21. Schmeink CE, Melchers WJ, Hendriks JC, Quint WG, Massuger LF, Bekkers RL. Human papillomavirus detection in pregnant women: a prospective matched cohort study. *Journal of women's health (2002)* 2012; **21**(12): 1295-301.
22. Burchell AN, Rodrigues A, Moravan V, et al. Determinants of prevalent human papillomavirus in recently formed heterosexual partnerships: a dyadic-level analysis. *The Journal of infectious diseases* 2014; **210**(6): 846-52.
23. Caballero A, Dudley D, Ferguson J, Pettit K, Boyle A. Maternal Human Papillomavirus and Preterm Premature Rupture of Membranes: A Retrospective Cohort Study. *Journal of women's health (2002)* 2019; **28**(5): 606-11.
24. Subramaniam A, Lees BF, Becker DA, Tang Y, Khan MJ, Edwards RK. Evaluation of Human Papillomavirus as a Risk Factor for Preterm Birth or Pregnancy-Related Hypertension. *Obstetrics and gynecology* 2016; **127**(2): 233-40.
25. Mosbah A, Barakat R, Nabil Y, Barakat G. High-risk and low-risk human papilloma virus in association to spontaneous preterm labor: a case-control study in a tertiary center, Egypt. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2017: 1-6.
26. Pandey D, Solleti V, Jain G, et al. Human Papillomavirus (HPV) Infection in Early Pregnancy: Prevalence and Implications. *Infectious Diseases in Obstetrics & Gynecology* 2019; **2019**: 4376902.

27. Yuill S, Egger S, Smith M, et al. Has Human Papillomavirus (HPV) Vaccination Prevented Adverse Pregnancy Outcomes? Population-Level Analysis After 8 Years of a National HPV Vaccination Program in Australia. *The Journal of infectious diseases* 2020; **222**(3): 499-508.
28. Dempsey AF. Human papillomavirus: the usefulness of risk factors in determining who should get vaccinated. *Rev Obstet Gynecol* 2008; **1**(3): 122-8.
29. Ambuhl LMM, Leonhard AK, Widen Zakhary C, et al. Human papillomavirus infects placental trophoblast and Hofbauer cells, but appears not to play a causal role in miscarriage and preterm labor. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2017; **96**(10): 1188-96.

Tableau 1. Maternal characteristics according to HPV infection during first trimester

	Negative HPV (N=521)	Positive HPV (N=378)	Total (N=899)*
Maternal characteristics at recruitment			
Age (years), mean ± SD (range)	31.7±4.6 (19-43)	30.7±4.7 (19-47)	31.3±4.6 (19-47)
Gestational age at enrollment (completed weeks), median (IQR)	11 (10-12)	11 (10-12)	11 (10-12)
Completed years of education, median (IQR)	17 (15-18)	16 (14-18)	17 (14-18)
Ethnic origins	n (%)		
White	360 (69.2)	289 (76.5)	649 (72.3)
Arab-West Asian	52 (10.0)	16 (4.2)	68 (7.6)
Latin American	28 (5.4)	24 (6.3)	52 (5.8)
Native African	24 (4.6)	14 (3.7)	38 (4.2)
East Asian	11 (2.1)	4 (1.1)	15 (1.7)
African American	2 (0.4)	3 (0.8)	5 (0.6)
South Asian	4 (0.8)	0 (0.0)	4 (0.4)
Indigenous People	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
Others†	39 (7.5)	27 (7.1)	66 (7.3)
Current smoker	32 (6.1)	57 (15.1)	89 (9.9)
Alcohol consumption since pregnant ‡			
None	358 (69.9)	209 (55.9)	567 (64.0)
1-4 days	112 (21.9)	119 (31.8)	231 (26.1)
5 days or more	42 (8.2)	46 (12.3)	88 (9.9)
At least one new sexual partner in the last year	16 (3.1)	50 (13.3)	66 (7.4)
Nulliparous	209 (40.3)	199 (52.8)	408 (45.5)
History of preterm birth among parous women	66/310 (21.3)	27/178 (15.2)	93/488 (19.1)
Received at least one dose of an HPV vaccine	40 (8.2)	39 (10.9)	79 (9.3)
History of treatment for cervical intra-epithelial neoplasia §	22 (4.6)	37 (10.7)	59 (7.1)
Pregnancy disorders			
Gestational diabetes	73 (14.3)	44 (12.0)	117 (13.3)
Pregnancy induced hypertensive disorders	24 (4.6)	14 (3.8)	38 (4.3)
Urinary or genital infection ¶	13 (2.5)	10 (2.7)	23 (2.6)

*Total percentage may not add up to 100% due to missing values

† Participants who self-identified as being in two different ethnic groups were assigned to the «others group»

‡ Number of days participants reported consuming at least one alcoholic beverage since the beginning of pregnancy.

§ Methods of cervical treatment consisted of excisional treatments (11 HPV negative / 26 HPV positive) and ablative treatments (7 HPV negative / 7 HPV positive). The type of cervical treatment was unknown for eight participants (4 HPV negative / 4 HPV positive).

¶ Urinary or genital infection includes cystitis (8 HPV negative / 6 HPV positive), bacterial vaginosis (1 HPV negative / 1 HPV positive), active herpetic lesion (4 HPV negative / 1 HPV positive group) and non-specified urinary or genital infection (0 HPV negative / 2 HPV positive).

HPV: Human papillomavirus, SD: standard deviation, IQR: Interquartile range, N: total number of subjects, n: number

Tableau 2. Characteristics of HPV infection

Vaginal HPV infections	Total sample (N=899) n (%)
First trimester	
Any HPV infection	378 (42.0)
Single genotype infection	211 (23,5)
Multiple genotype infection	167 (18,6)
Low-risk HPV only	126 (14.0)
High-risk HPV other than HPV16/18	186 (20.7)
HPV 16/18	66 (7.3)
First and third trimesters	
Any HPV, first trimester only	120 (13.3)
Low-risk HPV	92 (10.2)
High-risk HPV other than HPV16/18	122 (13.6)
HPV 16/18	44 (4.9)
Placenta HPV infections	
	Total sample (N=819)* n (%)
Any HPV infection	91 (11.1)
Single genotype infection	65 (7,9)
Multiple genotype infection	26 (3,2)
Low-risk HPV only	25 (3.1)
High-risk HPV other than HPV16/18	41 (5.0)
HPV 16/18	25 (3.1)

* Of the total sample (N=899), there were 12 invalid HPV-DNA testing on placental samples and 68 missing placentas

HPV: Human papillomavirus, N: total number of subjects, n: number

Tableau 3. Association between HPV infection and preterm birth

Exposure categories*	Outcome n/N (%)	Crude odds ratio (95%CI)	Adjusted odds ratio (95%CI) †
ALL PRETERM BIRTHS			
Cervicovaginal HPV, first trimester			
Negative	29/521 (5.6)	Reference	
Positive, any HPV	26/378 (6.9)	1.25 (0.72-2.16)	1.39 (0.79-2.46)
Cervicovaginal HPV genotype groups, first trimester			
Negative	29/521 (5.6)	Reference	
Low-risk HPV only	7/126 (5.6)	1.00 (0.43-2.33)	1.30 (0.53-3.15)
High-risk HPV other than HPV16/18	11/186 (5.9)	1.07 (0.52-2.18)	1.07 (0.50-2.26)
HPV16/18	8/66 (12.1)	2.34 (1.02-5.36)	2.55 (1.07-6.04)
Cervicovaginal HPV genotype groups, first and third trimesters			
Negative	29/521 (5.6)	Reference	
Any HPV, first trimester only	7/120 (5.8)	1.05 (0.45-2.46)	1.15 (0.47-2.82)
Low-risk HPV only	6/92 (6.5)	1.18 (0.48-2.93)	1.49 (0.57-3.91)
High-risk HPV other than HPV16/18	6/122 (4.9)	0.88 (0.36-2.16)	0.84 (0.33-2.10)
HPV 16/18	7/44 (15.9)	3.21 (1.32-7.82)	3.72 (1.47-9.39)
Placental HPV ‡			
Negative	35/728 (4.8)	Reference	
Positive, any HPV	9/91 (9.9)	2.17 (1.01-4.68)	2.53 (1.06-6.03)
SPONTANEOUS PRETERM BIRTHS			
Cervicovaginal HPV, first trimester			
Negative	22/514 (4.3)	Reference	
Positive, any HPV	16/368 (4.3)	1.02 (0.53-1.96)	1.06 (0.54-2.09)
Cervicovaginal HPV genotype groups, first trimester			
Negative	22/514 (4.3)	Reference	
Low-risk HPV only	4/123 (3.2)	0.75 (0.25-2.22)	0.87 (0.29-2.64)
High-risk HPV other than HPV16/18	7/182 (3.8)	0.89 (0.37-2.13)	0.85 (0.35-2.07)
HPV16/18	5/63 (7.9)	1.93 (0.70-5.28)	2.06 (0.71-5.97)
Cervicovaginal HPV genotype groups, first and third trimesters			
Negative	22/514 (4.3)	Reference	
Any HPV, first trimester only	4/117 (3.4)	0.79 (0.27-2.34)	0.81 (0.26-2.50)
Low-risk HPV only	3/89 (3.4)	0.78 (0.23-2.66)	0.80 (0.23-2.79)
High-risk HPV other than HPV16/18	4/120 (3.3)	0.77 (0.26-2.28)	0.79 (0.26-2.38)
HPV 16/18	5/42 (11.9)	3.02 (1.08-8.44)	3.32 (1.13-9.80)
Placental HPV ‡			
Negative	24/717 (3.3)	Reference	
Positive, any HPV	7/89 (7.9)	2.46 (1.03-5.90)	2.92 (1.09-7.81)

* All exposure categories are mutually exclusive

† Adjusted estimates obtained using Propensity score-based inverse probability of treatment weighting technique (IPTW). Model of propensity score of any HPV at 1st trimester and any HPV in placenta included the following variables: maternal age (years), ethnic origin (White/Other), completed education (years), smoking at enrollment (yes/no), total days of alcohol use since pregnant (none, 1-4 days, ≥ 5 days), history of preterm birth (multiparous

without preterm birth, multiparous with preterm birth, or nulliparous), history of cervical treatment (yes/no), urinary or genital infections (yes/no), gestational diabetes (yes/no), and pregnancy induced hypertensive disorders (yes/no).

‡ 80 missing (11 preterm and 69 term births).

HPV: Human papillomavirus, N: total number of subjects, n: number.

Figure 1. Study flow diagram

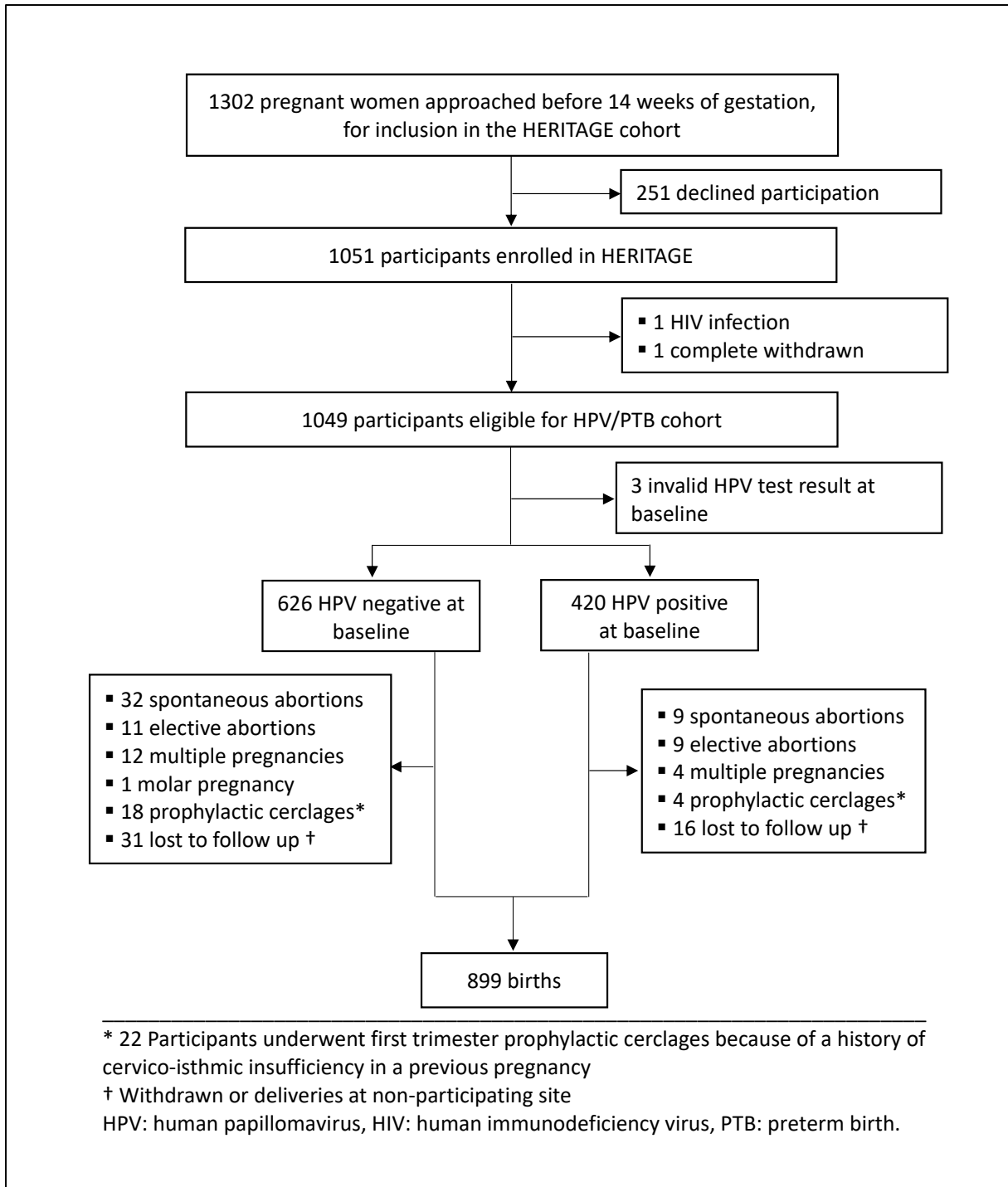
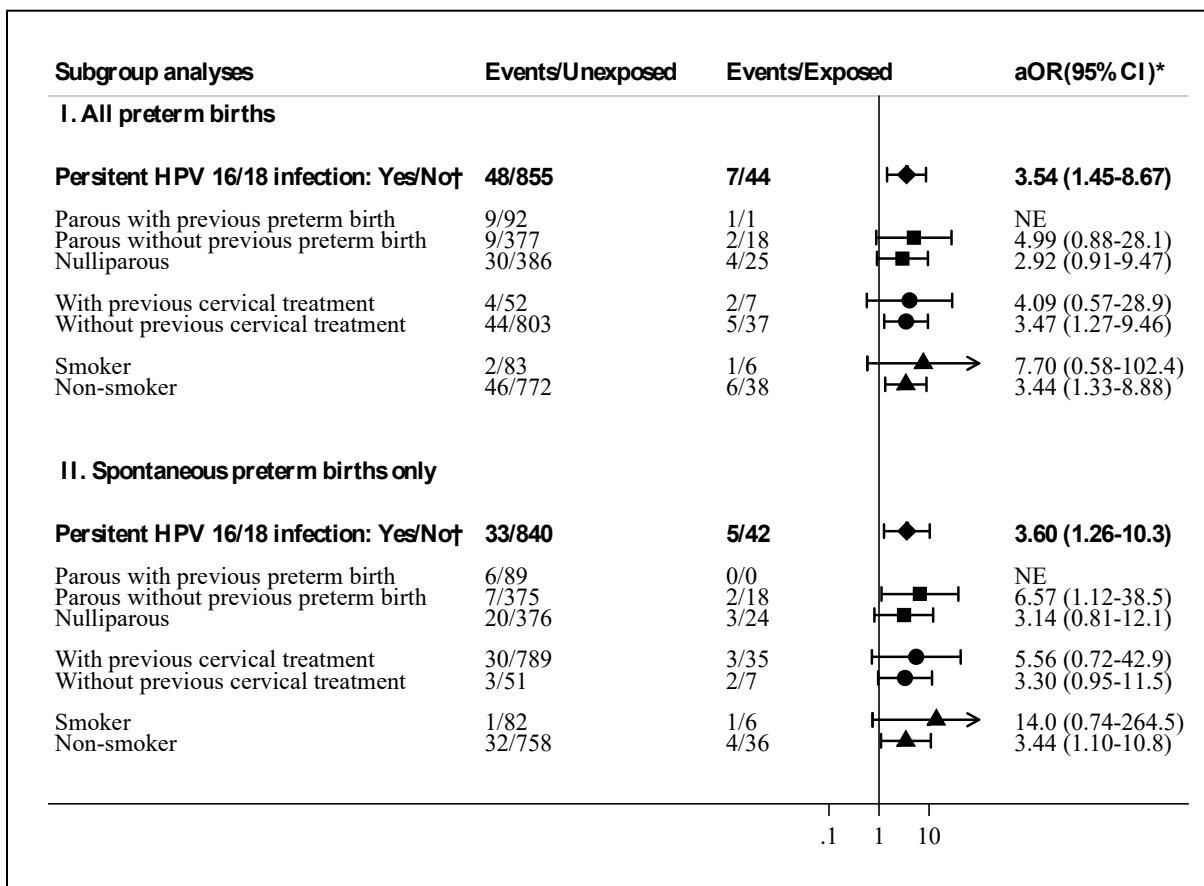


Figure 2. Sensitivity analyses: HPV 16/18 Persistence association with preterm birth vs no HPV 16/18 persistent



* Odds ratios adjusted by IPTW of propensity score of any HPV at 1st trimester excluding the variable for which we stratified.

† Persistent HPV16/18 if positive HPV16 or HPV18 at 1st and positive HPV16 or HPV18 at 3rd trimester; No persistent HPV16/18 if any HPV negative at both trimesters, any HPV transient at 1st trimester or 3rd trimester, or any HPV persistent other than 16/18.

NE: non estimable, HPV: human papillomavirus, OR: odds ratio, aOR: adjusted OR, CI: confidence interval.

5.4 Quatrième article : Déterminants de l'infection VPH dans le placenta

Statut de l'article: En cours de révision par les coauteurs

Titre: Risk factors for placental human papillomavirus infection

Contribution des auteurs:

J'ai élaboré le protocole de recherche et contribué au prélèvement des placentas. J'ai assuré la mise en commun des données et le nettoyage de la base de données. J'ai procédé à la définition et sélection des variables utilisées dans cet article et fait les analyses statistiques. J'ai produit les tableaux et les figures et rédigé le manuscrit.

Helen Trottier a assuré la supervision de la mise en œuvre de l'étude et a contribué à la collecte des données et à la conception de la stratégie d'analyse.

Helen Trottier et Marie-Hélène Mayrand ont contribué à la définition et à la sélection des variables utilisées dans cet article. Elles ont participé à la rédaction du manuscrit et ont fait une révision critique du manuscrit. Marie-Hélène Mayrand a contribué à la validation des données dans les dossiers médicaux.

Louise Laporte a assuré la collecte des données (questionnaires et dossiers médicaux), a contribué au prélèvement des placentas, a assuré la relecture du manuscrit et a procédé à la validation des données dans les dossiers médicaux.

Julie Lacaille a assuré la relecture du manuscrit et a procédé à la validation des données dans les dossiers médicaux. Monica Zahreddine a contribué à la collecte des données des dossiers médicaux.

François Audibert a contribué à la validation des données dans les dossiers médicaux et à la révision du manuscrit.

Les autres coauteurs du groupe HERITAGE ont contribué à la conception de la cohorte HERITAGE et ont fait une révision critique du manuscrit de cet article.

Title: Risk factors for placental human papillomavirus infection

Joseph Niyibizi,^{1,2} Marie-Hélène Mayrand,^{3,4} François Audibert,⁵ Patricia Monnier,⁶ Paul Brassard,⁷ Louise Laporte,² Julie Lacaille,⁴ Monica Zahreddine,² Marie-Josée Bédard,³ Isabelle Girard,⁸ Diane Francoeur,⁵ Ana Maria Carceller,⁹ Jacques Lacroix,⁹ William Fraser,¹⁰ François Coutlée,¹¹ and Helen Trottier^{1,2,*} for HERITAGE Study

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

²Centre de Recherche du Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal, Montreal, Canada.

³Department of Obstetrics and Gynecology, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Canada.

⁴Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Canada

⁵Department of Obstetrics and Gynecology, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal, Montreal, Canada.

⁶Department of Obstetrics and Gynecology and Research Institute of the McGill University Health Center, Montreal, Canada.

⁷Division of Clinical Epidemiology, McGill University Health Center, Montreal, Canada

⁸Department of Obstetrics and Gynecology, St-Mary's Hospital Center, Montreal, Canada

⁹ Department of Pediatrics, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal, Montreal, Canada.

¹⁰Department of Obstetrics and Gynecology, Centre de recherche du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada.

¹¹Départements de clinique de Médecine de laboratoire et de Médecine, Services de biologie moléculaire et d'infectiologie, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada and Département de Microbiologie, Infectiologie et Immunologie, Université de Montréal, Montreal, Canada.

*Corresponding author: Dre Helen Trottier,

3175 Côte-Sainte-Catherine, Room B.17.002, Montréal, Quebec, Canada H3T 1C5

Phone number: 514-345-4931, ext.7152. Email: helen.trottier@umontreal.ca

Alternate corresponding author: Dre Marie-Hélène Mayrand

850, rue St-Denis, Room S03-446, Montréal, Québec, Canada H2X 0A9

Phone number: +1-514 890-8000, ext.15922. Email: marie-helene.mayrand@umontreal.ca

Running title: Human papillomavirus in placenta

Summary: Placental HPV is frequent among women who delivered vaginally and mainly associated with viral and host factor during pregnancy such as co-infection with multiple types, persistence of HPV and abnormal cytology during pregnancy.

Abstract

Background: Human papillomavirus virus (HPV) can infect trophoblastic cells and has been associated with pregnancy outcomes. However, the prevalence of HPV in placenta varies widely across studies and few have assessed the predictors of placental infection. The objective was to analyze the prevalence and risk factors of placental HPV among HPV positive women during pregnancy.

Methods: We used data from pregnant women enrolled in HERITAGE from three academic hospitals in Montreal, Canada, between 2010-2016. Women with positive vaginal HPV infection during the first trimester of pregnancy were eligible for this study (n=354). Both placenta swabs and biopsies were collected. HPV genotyping was performed using Linear Array assay. The predictors of placental HPV detection were determined by generalized estimating equations models.

Results: HPV was detected in 78 placentas (22.0%). Only one placenta was positive following cesarean section (1/96) all others came from women who had vaginal delivery (77/258). Overall, 91% of HPV positive placentas were positive for a type that was detected in vaginal samples during pregnancy. Among women who delivered vaginally, ethnicity other than White (adjusted OR (aOR) 1.78; 95% CI 1.08-2.96), abnormal cytology (aOR 1.92; 95% CI 1.14-3.24), genital urinary infection (aOR 2.32; 95% CI 1.15-4.68), presence of multiple HPV types at 1st trimester (aOR 2.56; 95% CI 1.72-3.83), persistence of high-risk HPV other than 16/18 (aOR 2.31; 95% CI 1.20-4.45) and persistence of HPV-16/18 during pregnancy (aOR 4.55; 95% CI 2.40-8.66) were independently associated with placental HPV.

Conclusions: HPV was detected in the placenta of women who delivered vaginally and may be associated with host immune characteristics.

Keywords: Human papillomavirus, Risk factors, Predictors, placenta, pregnancy.

Background

Human papillomavirus (HPV) targets especially mucosal and cutaneous membranes [1]. However, growing evidence suggests that HPV can also complete its replication cycle in trophoblastic cells [2, 3]. Furthermore, clinical studies have reported the presence of HPV in placental cells, [4-6] amniotic fluid and umbilical cord [5]. Thus, it is likely that if HPV can affect the pregnancy outcomes through a detrimental effect on the placenta. However, the mechanisms by which HPV infects the placenta are not well known, but most infections are thought to result from an ascending HPV infection from the vaginal tract [5].

The prevalence of placental HPV varies widely between studies [4, 5, 7-17], from 0 [11, 12] to 75% [17]. Some studies detected HPV in 5.2% of placental samples obtained after an elective cesarean section prior to labor [13] and in 5.7% of transabdominal biopsies [6]. In other studies, using in situ hybridization techniques, HPV was detected in trophoblastic cells in 3.9% [5] and 11.7% [4] of the samples analyzed. Higher prevalence of HPV (21.7 to 45%) was found in the placenta following vaginal delivery [10, 14-16]. This high rate in placentas after vaginal delivery, compared to that obtained after cesarian deliveries or by in situ hybridization techniques, might indicate the extent of contamination through genital tract. Determinants of placental HPV are poorly understood. History of cervical cancer [4], abnormal cytology during pregnancy [5] and HIV infection have been associated with increased risk of placental HPV [18, 19]. However, these findings were not adjusted for other potential risk factors of placental HPV.

The aim of this study was to evaluate the prevalence and risk factors of placental HPV infection among women who tested positive for HPV during pregnancy.

Methods

This study was conducted within a prospective cohort study of pregnant women in three academic hospitals in Montreal, Canada (HERITAGE study). The study design has been previously published [20]. Briefly, 1051 pregnant women were enrolled during 2010-2012 and 2015-2016. Pregnant women of at least 18 years old were enrolled between 6-14 weeks of gestation. Women were included if they had no HIV infection and planned to deliver at the participating hospitals. HPV-DNA testing was done on self-collected vaginal samples at recruitment for all participants, and at the third trimester (32-35 weeks) follow-up visit for women who tested positive for HPV at the first trimester visit. Placenta swabs and biopsies were collected after birth. Participants answered questionnaires on demographic, lifestyle, and sexual health data. Pregnancy and delivery information were obtained through medical chart review. Figure 1 provides the flow diagram for the selection of participants into this analysis. The institutional

ethical and research review boards of the participating hospitals approved study protocol and all participants signed an informed consent form.

Swabs and biopsies samples collection

Vaginal samples were self-collected using a dry Dacron swab (Copan Italia S.p.A). The swabs were directly rinsed into liquid-based cytology vial (PreservCyt®) and kept at room temperature pending transfer to laboratory for HPV-DNA testing.

The placenta samples were collected after birth and were rinsed in tap water to remove excess blood before the sampling. First, at the fetal side, we collected two swabs from the central and peripheral zones taking the site of the cord implantation as landmark. We collected two additional swabs from central and peripheral zones on the fetal side, after removal of the amniotic membrane in order to minimize contamination. Two biopsies, each from a central and a peripheral region (0.5 cm³) were also taken using distinct sterile scissors and clamps for each biopsy to avoid contamination. Second, we collected two swabs and two biopsies from the maternal peripheral and central regions, respectively. To avoid contamination, gloves were changed after the placenta was rinsed, before and after the fetal side specimen collection. The swabs were rinsed in PreservCyt® and stored as described above. The biopsies were stored into cryogenic tubes at -70° Celsius until HPV DNA testing.

HPV DNA testing

We used Linear array (LA) assay (Roche Diagnostics®) to detect 36 mucosal HPV genotypes (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, and 89) including two variants of HPV-82. β -globin DNA was co-amplified to assess DNA integrity. Samples that were both β -globin and HPV-negative were considered inadequate and were excluded from analyses. Samples reactive in the LA with the cross-reactive probe for HPV-52 and containing at least one of the cross-reactive genotypes (33, 35, or 58) were further tested with a validated HPV-52-specific real-time PCR assay [20].

Questionnaire and medical chart review

At recruitment, a questionnaire filled by the participant collected information on age, self-identified ethnic group, education, parity, relationship status, HPV vaccination, number of sexual partners in the year before pregnancy, and history of abnormal cytology. Self-collected data on smoking and alcohol consumption were measured both at baseline and at birth. Data on cervical cytology during pregnancy, gestational conditions (genital and urinary infections, gestational diabetes, and pregnancy hypertensive disorders),

type of delivery, gestational age, date and time of the rupture of membrane and date and time of birth were extracted from medical charts. Cytology was classified as normal, atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS), low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), or high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL). We also validated from medical charts whether women had undergone any type of treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN) before pregnancy. Cervical treatment includes excision and ablative treatments. Genital urinary infection includes cystitis, bacterial vaginosis, active herpetic lesion, and non-specified urinary or genital infection. Participants were tested for cervical chlamydia and gonorrhea in the first trimester as part of routine prenatal care. Pregnancy induced hypertensive disorders included gestational hypertension and preeclampsia.

Statistical analysis

As there was virtually no case of placental HPV infection following cesarean section, we restricted the analysis of predictors of placental HPV to women with vaginal deliveries (n=258). Using generalized estimating equations (GEE), we estimated the population-averaged odds ratio (OR) with 95% confidence interval (95%CI) taking into account the within placenta correlation between multiple HPV genotypes. An exchangeable correlation structure was used [21]. We estimated crude OR (with 95%CI) using univariate GEE models for baseline and pregnancy characteristics and HPV detection at 1st and during pregnancy. Maternal age, delivery gestational age, and time duration of rupture of membranes were linearly associated with logit of placental HPV and were modelled as continuous. All variables with Wald two-sided p value of less than 0.25 in univariate GEE models were selected in the initial multivariate GEE model [22]. We assessed correlation between pairs of all selected variables. If two variables were correlated (Pearson R correlation coefficient >0.3), we kept only the variable most strongly associated with the outcome with placental HPV infection. No variables were forced into the model. Using backward elimination, we kept variables if they were significant at two-sided alpha-level of less than 0.05.

Missing values were scarce for most of variables except pregnancy induced hypertensive disorders (1.6%), abnormal cytology during pregnancy (1.6%), gestational diabetes (1.9%), alcohol use (2.7%), and history of treatment for CIN (8.1%). The proportion of placental HPV in participants with complete values (29.9%, 67/219) and in those with missing values (29.1%; 10/39) were not significantly different after adjusting for complete variables. This suggested that missing data were missing completely at random and complete case analysis would not lead to bias [23, 24]. However, observations with at least one variable with missing value accumulated to 15.1% of the study sample (39/258). Therefore, for the sake of gaining precision, we

imputed continuous and categorical missing values by the mean and mode, respectively. All analyses were conducted using STATA SE 14.2 (Stata Corporation, College Station, TX).

Results

A total of 354 pregnant women who were HPV-DNA positive at recruitment and had placental specimen data available were included in the study sample (Figure 1). Table 1 describes baseline, pregnancy, and intrapartum characteristics according to delivery method. The mean age (\pm SD) was 30.8 years \pm 4.7. Overall, most participants self-identified as White, were in relationship and reported no new sexual partner in the year before pregnancy. Most of the participants were not smokers and not drinkers during pregnancy. The cervical treatments consisted of 26 excisional and six ablative treatments. The type of cervical treatment was unknown for four participants. Genital urinary infections included cystitis (n=6), bacterial vaginosis (n=1), active herpetic lesion (n=1) and non-specified urinary or genital infection (n=2). No participants tested positive for chlamydia or gonorrhea. Pregnancy induced hypertensive disorders included gestational hypertension (n=10) and preeclampsia (n=8).

The median (IQR) gestational age at first and third trimester visits was 12 (10-13) and 32 (31-34) weeks of gestation, respectively. All women were by design HPV infected at recruitment and 43.8 % (155/354) harbored at least two HPV genotypes (range 2-8 genotypes). Most of the participants who were also HPV positive at the third trimester visit had the same HPV genotype as in the first visit (68.4%; 242/354). The median gestational age at delivery was 39 weeks (IQR: 38-40, range 34-41). There were 22 preterm births (6.2%) whose gestation ranged between 31-36 weeks. HPV was detected in 78 placentas (22%) and of these, 28.2% (22/78) were infected with HPV-16 or 18. Only one placenta from the 96 women who had a cesarean section tested positive for HPV, compared to 77 positive placentas from 258 vaginal deliveries.

Table 2 describes the type-specific distribution of HPV detected in women during pregnancy and in placental specimens. Overall, 91% (71/78) of HPV positive placentas were positive for a type that was detected in the participant during pregnancy. HPV was detected with similar frequency in swabs from both the maternal (56/354; 15.8%) and fetal sides (52/354; 14.7%). However, HPV was detected less frequently under the amniotic membrane (10.5%, 31/294). Similarly, HPV detection was less frequent in biopsies of chorial (13/354; 3.7%) and basal villi (18/354; 5.1%) compared to the swabs' specimen. Among 78 positive placentas, 25 were coinfecting by at least two HPV genotypes (range 2-6 genotypes). We detected in 16 placentas at least one new HPV genotype which was not detected during pregnancy. All HPV positive biopsies were also HPV positive on swabs. Only three out the 25 HPV positive biopsy samples harbored a

different type that was not detected into swab samples. Figure 2 provides the distribution of HPV genotypes detected during pregnancy and in placental swabs and biopsies.

Determinants of placental HPV infection

Table 3 describes crude associations between each potential risk factors and placental HPV (combining both swab and biopsy). Participants self-identified as being of two different ethnic origins were assigned to «other» ethnic group. There was low frequency ($n < 5$) in some cells (table 1), we then compared White participants with other ethnic origins. In univariate GEE estimations, placental HPV was more likely to be detected among women with the following characteristics ($p < 0.25$): ethnicity other than White, single, abnormal cytology while pregnant, genital urinary infection, lower gestational age at delivery, multiple HPV infection at baseline, infection with HPV-16/18, other high-risk and HPVs targeted by the 9-valent HPV vaccine, and persistent HPV infection. HPV genotypes at 1st trimester and HPV genotypes persistence were correlated, and the latter was kept in multivariate final model.

In the final multivariate model, ethnicity other than White (adjusted OR (aOR) 1.78; 95% CI 1.08-2.96) abnormal cytology (aOR 1.92; 95% CI 1.14-3.24), genital urinary infection (aOR 2.32; 95% CI 1.15-4.68), presence of multiple HPV types at 1st trimester (aOR 2.56, 95% CI 1.72-3.83) and persistence of HPV-16/18 (aOR 4.55; 95%CI 2.40-8.66), and other high-risk HPV (aOR 2.31; 95% CI 1.20-4.45) during pregnancy were independently associated with placental HPV (Table 4).

Discussion and conclusion

This study assessed the prevalence and risk factors of placental HPV among women who tested positive for HPV during pregnancy. There was virtually no case of HPV in placentas of women who delivered by cesarean section (only one case among 96 cesarean section). Previous studies that detected HPV in trophoblastic cells using in situ hybridization found similar results with only 2/72 [5] or 0/32 [4] placentas following cesarean section, respectively. This might suggest that HPV detected in the placenta occurs mostly through deposition from the vaginal canal at birth and not during pregnancy. However, it is important to note that several placenta samples delivered vaginally were positive at the fetal surface after removing the membrane. This could rather demonstrate intrauterine transmission, a hypothesis reinforced by the fact that several biopsies of the fetal surface confirmed the presence of HPV in the tissues of the placenta. In addition, cases of juvenile laryngeal papillomatosis have also been documented in the literature in children of women who give birth by caesarean section [25, 26]. Therefore, although

intrauterine transmission of HPV does not appear to be frequent, it seems quite plausible given the available evidence.

For women who delivered vaginally, the prevalence of HPV in the placenta in our study was 29.8%. The prevalence of placental HPV varies widely in previous studies [4, 5, 7-17], from 0 [11, 12] to 75% [17]. Participants' characteristics, the type of delivery or the HPV detection methods may explain the wide variation of these estimates. Similar to our study, Rombaldi et al. reported a PCR-based prevalence of placental HPV of 24.5% in Brazilian pregnant women with vaginal HPV during pregnancy [19]. In contrast, these proportions are higher than those reported from Finland (3.9%) [5] or Denmark (11.7%) [4]. However, these two studies detected HPV directly in trophoblasts using in-situ hybridization. Also, unlike our study, they included both HPV positive and negative pregnant women [5] or women whose HPV status during pregnancy was unknown [4].

The higher prevalence reported by Rombaldi et al. and in our study could be due to the inclusion of only pregnant women with confirmed vaginal HPV during pregnancy. Difference of prevalence may also depend on the extent of the amount of placental surface sampled [5, 19]. Results may diverge if samples are from a single portion of the placenta or are taken from only one side of the placenta, or if biopsies do not contain sufficient trophoblastic cells from placental villi, which are the predilection for HPV [2, 4, 5, 19].

In our study, we only included HPV positive women during pregnancy to focus on the true determinants of transmission and avoid highlighting factors related to genital HPV infection such as sexual behavior. We found that markers of infectivity or susceptibility during pregnancy (abnormal cytology, multiple HPV infection and persistence of HPV) were independently associated with placental HPV detection whereas most of the determinants of HPV exposure (socioeconomic and behavioral determinants) were not. We did not find any significant higher risk of placental HPV with age or education which are factors determining exposure to HPV more than transmission of HPV [27].

A small number of previous studies have investigated risk factor of placental HPV detection [4, 5, 18, 19]. Ambühl et al. and Sarkola et al. found respectively a higher risk of HPV placental infection among women with cervical cancer history (Chi-square test, $p < 0.001$) [4] or abnormal cytology during pregnancy (OR 5.3, 95% CI 1.63-17.35) [5]. Also, HIV has been associated with a higher risk of placental HPV infection (Chi-square test, $p < 0.01$) [19] and placental HPV-16 infection (Fisher's exact test, $p = 0.0241$) [18]. However, it is important to note that of these four studies none adjusted for confounding factors in multivariate models, and this limits interpretation of results [4, 5, 18, 19].

Two interrelated mechanisms may explain the risk of placental HPV infection associated with co-infection, persistence of genital HPV, genital urinary infection, and cervical lesions during pregnancy. Firstly, productive genital HPV infections can generate large quantities of viral particles, which can infect a large portion of the genital tract mucosa [5]. Secondly, these factors may act as a marker or proxy of a certain host immune deficiency [5]. The number of types of HPV can accumulate, persist, and cause lesions because of the inability to adequately fight HPV, a proxy of inadequate immunity that could also be linked to greater risk of transmission of HPV to the placenta. This is in line with previous studies showing that placental HPV infection was strongly associated with immune deficiency due to human immunodeficiency virus [18, 19].

Finally, we found that women who self-identified as of ethnicity other than White were at higher risk of placental HPV compared to White. Sexual transmitted infections disparities among ethnicities are usually more related to differences in social determinants of health than by individual biology [28]. It is difficult to find an explanation regarding the association of placental HPV infection with ethnicity in this study. It is possible that this reflects unmeasured social determinants. Additional studies on the risk of placenta infection are needed to confirm this finding.

This study has several strengths including the use of a large sample, the prospectively repeated measures of HPV during pregnancy, the sampling of multiple placental sites and the quality of data. Indeed, repeated detection of vaginal HPV enable the evaluation of the extent of HPV persistence in pregnant women. In addition, we collected specimens from multiple zones of the placenta to obtain placental HPV infection that is representative of the whole placenta. Taken together, these allowed the analysis of risk of placental HPV infection based on precise measures of both predictors and outcome. Also, the GEE model allowed the efficient use of data taking into account the dependence between different HPV genotypes within a placenta. Our study also has some limitations. Contamination of the placenta through the vaginal canal during childbirth cannot be ruled out although we followed a strict and standardized sampling protocol to avoid placental contamination. It is noteworthy however, that our overall prevalence rate of 9.7% in biopsies (25/258) was of similar magnitude as that found in recent study of Ambühl et coll. using in situ hybridization to localize HPV within placental cells [4]. Therefore, we assume that contamination can occur, but biopsy obtained at the fetal side of placenta provided confidence that true HPV placental infection also occurred.

In conclusion, our findings indicate that HPV is frequently detected in placental tissues of women who are HPV positive during pregnancy and who give birth vaginally. The strongest independent

determinants of placental HPV, apart from the type of delivery, were markers or proxy of inadequate immunity against HPV (co-infection with multiple types, persistence of HPV during pregnancy and abnormal cytology). Social and behavioral factors of exposure appear to have a limited role on the risk of placental HPV infection. Further studies are needed to better understand the role of viral and host factors on placental HPV and on the impact of placental HPV infection on pregnancy outcome.

Conflict of interests

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.

Financial support

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

Acknowledgments

The authors are grateful to participants. Authors are also grateful to Hasna Meddour, Myra Geoffrion, Kathleen Auclair, Véronique Prévost, Fabiola Correa Botello, Sophie Perreault, Lise-Angela Ouellet (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, Aurée Janelle-Montcalm, Isabelle Krauss and Cindy Rousseau for coordinating HERITAGE phase 1 study within the IRNPQEO (3D Project) and to Dr. François Beaudoin (in memoriam) for their help with the recruitment of patients. Authors are also grateful to Julie Guenoun, Émilie Comète and Pierre Forest for DNA extraction and HPV testing.

Authors' contribution

All authors have directly contributed to the conception and design (HT, MHM, FC, FA, PB, MJB, IG, DF, AMC, JL, WF, FC, JN, LL, MZ) or acquisition of data (JN, LL, MZ, HT) or analysis and interpretation (JN, HT,

MHM) of the study. JN, 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. Kajitani N, Satsuka A, Kawate A, Sakai H. Productive Lifecycle of Human Papillomaviruses that Depends Upon Squamous Epithelial Differentiation. *Front Microbiol* **2012**; 3: 152.
2. Hermonat PL, Kechelava S, Lowery CL, Korourian S. Trophoblasts are the preferential target for human papilloma virus infection in spontaneously aborted products of conception. *Hum Pathol* **1998**; 29(2): 170-4.
3. You H, Liu Y, Agrawal N, et al. Multiple human papillomavirus types replicate in 3A trophoblasts. *Placenta* **2008**; 29(1): 30-8.
4. Ambuhl LMM, Leonhard AK, Widen Zakhary C, et al. Human papillomavirus infects placental trophoblast and Hofbauer cells, but appears not to play a causal role in miscarriage and preterm labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* **2017**; 96(10): 1188-96.
5. Sarkola ME, Grenman SE, Rintala MA, Syrjanen KJ, Syrjanen SM. Human papillomavirus in the placenta and umbilical cord blood. *Acta Obstet Gynecol Scand* **2008**; 87(11): 1181-8.
6. Weyn C, Thomas D, Jani J, et al. Evidence of human papillomavirus in the placenta. *J Infect Dis* **2011**; 203(3): 341-3.
7. Uribarren-Berrueta O, Sanchez-Corona J, Montoya-Fuentes H, Trujillo-Hernandez B, Vasquez C. Presence of HPV DNA in placenta and cervix of pregnant Mexican women. *Arch Gynecol Obstet* **2012**; 285(1): 55-60.
8. Lee SM, Park JS, Norwitz ER, et al. Risk of Vertical Transmission of Human Papillomavirus throughout Pregnancy: A Prospective Study. *PLoS One* **2013**; 8(6): e66368.
9. Matovina M, Husnjak K, Milutin N, Ciglar S, Grce M. Possible role of bacterial and viral infections in miscarriages. *Fertil Steril* **2004**; 81(3): 662-9.
10. Srinivas SK, Ma Y, Sammel MD, et al. Placental inflammation and viral infection are implicated in second trimester pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* **2006**; 195(3): 797-802.
11. Hahn HS, Kee MK, Kim HJ, et al. Distribution of maternal and infant human papillomavirus: risk factors associated with vertical transmission. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **2013**; 169(2): 202-6.
12. Eppel W, Worda C, Frigo P, Ulm M, Kucera E, Czerwenka K. Human papillomavirus in the cervix and placenta. *Obstet Gynecol* **2000**; 96(3): 337-41.
13. Worda C, Huber A, Hudelist G, et al. Prevalence of cervical and intrauterine human papillomavirus infection in the third trimester in asymptomatic women. *J Soc Gynecol Investig* **2005**; 12(6): 440-4.
14. Skoczynski M, Gozdicka-Jozefiak A, Kwasniewska A. Prevalence of human papillomavirus in spontaneously aborted products of conception. *Acta Obstet Gynecol Scand* **2011**; 90(12): 1402-5.
15. Hermonat PL, Han L, Wendel PJ, et al. Human papillomavirus is more prevalent in first trimester spontaneously aborted products of conception compared to elective specimens. *Virus Genes* **1997**; 14(1): 13-7.
16. Gomez LM, Ma Y, Ho C, McGrath CM, Nelson DB, Parry S. Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery. *Hum Reprod* **2008**; 23(3): 709-15.

17. Slatter TL, Hung NG, Clow WM, Royds JA, Devenish CJ, Hung NA. A clinicopathological study of episomal papillomavirus infection of the human placenta and pregnancy complications. *Mod Pathol* **2015**; 28(10): 1369-82.
18. Chisanga C, Eggert D, Mitchell CD, Wood C, Angeletti PC. Evidence for Placental HPV Infection in Both HIV Positive and Negative Women. *J Cancer Ther* **2015**; 6(15): 1276-89.
19. Rombaldi RLS, E. P.Mandelli, J.Zimmermann, E.Losquiavo, K. P. Transplacental transmission of Human Papillomavirus. *Virology* **2008**; 5: 106.
20. Trottier H, Mayrand MH, Coutlee F, et al. Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: Design, methods and preliminary results of the HERITAGE study. *Papillomavirus Res* **2016**; 2(Supplement C): 145-52.
21. Xue X, Gange SJ, Zhong Y, et al. Marginal and mixed-effects models in the analysis of human papillomavirus natural history data. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2010**; 19(1): 159-69.
22. Bursac Z, Gauss CH, Williams DK, Hosmer DW. Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code Biol Med* **2008**; 3: 17.
23. Hughes RA, Heron J, Sterne JAC, Tilling K. Accounting for missing data in statistical analyses: multiple imputation is not always the answer. *Int J Epidemiol* **2019**.
24. van der Heijden GJMG, T. Donders AR, Stijnen T, Moons KGM. Imputation of missing values is superior to complete case analysis and the missing-indicator method in multivariable diagnostic research: A clinical example. *J Clin Epidemiol* **2006**; 59(10): 1102-9.
25. Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR, Lewis L. Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. *Laryngoscope* **2004**; 114(11 Pt 2 Suppl 104): 1-23.
26. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Ahdieh-Grant L, Shah KV. Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis in Danish children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **2004**; 130(6): 711-6.
27. Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* **2006**; 24 Suppl 3: S3/52-61.
28. Hogben M, Leichliter JS. Social Determinants and Sexually Transmitted Disease Disparities. *Sex Transm Dis* **2008**; 35(12).

Tableau 1. Baseline pregnancy and delivery characteristics

	Vaginal delivery n=258	Cesarean section n=96	Overall n=354
Baseline characteristics			
Maternal age, mean years \pm SD (range)	30.3 \pm 4.5 (19-43)	31.9 \pm 4.9 (20-47)	30.8 \pm 4.7 (19-47)
Gestational age at enrollment, median weeks (IQR)	12 (11-13)	11 (10-13)	12 (10-13)
Gestational age at second visit, median weeks (IQR)	33 (31-34)	32 (31-33)	32 (31-34)
Completed education years \pm SD (range)	16 \pm 3 (8-28)	15 \pm 3 (8-25)	16 \pm 3 (8-28)
	n (%) ^a		
Some university education	160 (62.0)	52 (54.2)	212 (59.9)
Ethnicity			
White	203 (78.7)	70 (72.9)	273 (77.1)
Latin American	14 (5.4)	7 (7.3)	21 (6.0)
Native african	12 (4.7)	3 (3.1)	15 (4.2)
Arab-West Asian	12 (4.7)	4 (4.2)	16 (4.5)
East Asian	3 (1.1)	1 (1.0)	4 (1.1)
African American	0 (0.0)	2 (2.1)	2 (0.6)
Other ^b	14 (5.4)	9 (9.4)	23 (6.5)
Parity			
Nulliparous	132 (51.2)	49 (51.0)	181 (51.1)
Multiparous	126 (48.8)	47 (49.0)	173 (48.9)
Relationship status			
Single	30 (11.6)	9 (9.4)	39 (11.0)
In a relationship	228 (88.4)	87 (90.6)	315 (89.0)
New sexual partner year before pregnancy (\geq 1 partner)	35 (13.6)	13 (13.5)	48 (13.6)
Before pregnancy cervical treatment	28 (10.9)	8 (8.3)	36 (10.2)
Received at least one dose of HPV vaccine	27 (10.5)	11 (11.5)	38 (10.7)
Pregnancy and delivery characteristics			
Cytology			
Normal ^c	242 (93.8)	90 (93.8)	332 (93.8)
ASCUS	10 (3.9)	5 (5.2)	15 (4.2)
LSIL	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
HSIL	1 (0.4)	1 (1.0)	2 (0.6)
Smoking during pregnancy			
Did not smoke during pregnancy	214 (83.0)	86 (89.6)	300 (84.7)
Smoked in the 1 st trimester only	18 (7.0)	4 (4.2)	22 (6.2)
Smoked throughout pregnancy	25 (9.7)	6 (6.2)	31 (8.8)
Number of days of alcohol consumption throughout pregnancy ^d			
None	118 (45.7)	54 (56.3)	172 (48.6)

	Vaginal delivery n=258	Cesarean section n=96	Overall n=354
1-9 days	97 (37.6)	30 (31.3)	127 (35.9)
10 days or more	36 (14.0)	12 (12.5)	48 (13.6)
Genital urinary infection	6 (2.3)	4 (4.2)	10 (2.8)
Gestational diabetes	29 (11.2)	13 (13.5)	42 (11.9)
Pregnancy induced hypertensive disorders	10 (3.9)	4 (4.2)	14 (4.0)
Duration of rupture of membranes, median hours (IQR)	5.0 (2.0-10.5)	14.3 (6.7-20.4) ^e	6.0 (2.3-12.0)
Delivery gestational age, median weeks (IQR)	39 (38-40)	39 (38-40)	39 (38-40)
HPV detection			
HPV genotypes, 1 st trimester			
Low-risk HPV only	82 (31.8)	37 (38.5)	119 (33.6)
HPV-31/33/45/52/58	62 (24.0)	15 (15.6)	77 (21.8)
HPV-16/18	45 (17.4)	17 (17.7)	62 (17.5)
Other high-risk HPV	69 (26.7)	27 (28.1)	96 (27.1)
Number of HPV genotypes 1 st trimester			
One genotype only	150 (58.1)	49 (51.0)	199 (56.2)
More than one genotype	108 (41.9)	47 (49.0)	155 (43.8)
HPV genotypes, 1 st and 3 rd trimester			
Any HPV, 1 st trimester only	79 (30.6)	33 (34.4)	112 (31.6)
Any positive LRHPV in 1 st and 3 rd trimester	61 (23.6)	28 (29.2)	89 (25.1)
Any positive HRHPV no 16/18 in 1 st and 3 rd trimester	85 (33.0)	25 (26.0)	110 (31.1)
HPV16/18 in 1 st and 3 rd trimester	33 (12.8)	10 (10.4)	43 (12.2)
HPV viral load at 1 st trimester, mean log ₁₀ /10 ⁶ cells ±SD (range) ^f	5.0±2.0 (2.0-9.1)	5.2 ±2.5 (2.5-6.9)	5.1±2.0 (2.0-9.1)
HPV genotypes, placenta			
Negative	181 (70.2)	95 (99.0)	276 (78.0)
Low-risk HPV only	23 (8.9)	0 (0.0)	23 (6.5)
HPV-31/33/45/52/58	17 (6.6)	0 (0.0)	17 (4.8)
HPV-16/18	21 (8.1)	1 (1.0)	22 (6.2)
Other high-risk HPV	16 (6.2)	0 (0.0)	16 (4.5)

^a Total percentage may not add up to 100% due to missing values

^b Participants who self-identified as being in two different ethnic groups were assigned to the «other group»

^c Normal cytology category included 45 women with normal cytology obtained recently before pregnancy (up to 24 months, median 7 months, range 1-24 months) as according to clinical guidelines the cytology was not repeated if recent cytology was available before pregnancy

^d Total number of days women reported consuming at least one alcoholic beverage since the beginning of the pregnancy

^e Cesarean section after rupture of membranes

^f Only in 25 samples from the 1st phase of the study including viral load for HPV types 6, 16, 18, 31, 42, and 51 at 1st trimester.

n: number; IQR: interquartile range; SD: standard deviation; ASCUS: Atypical Squamous cells of Undetermined Significance; LSIL: Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion, HSIL: High-grade Squamous Intraepithelial Lesion.

Tableau 2. HPV type-specific detected during pregnancy and in placenta

HPV types detected during pregnancy		HPV types detected in placenta ^a					Overall placental HPV genotypes ^c	Concordance ^d
1 st trimester	3 rd trimester	Swab	Biopsy					
		Fetal side on membrane	Fetal side under membrane ^b	Maternal side	Fetal side	Maternal side		
Vaginal delivery								
52-62	52-62-89	89	NT	89	-	-	89	Yes
59	59	59	NT	-	-	-	59	Yes
16-73	16	-	NT	16-39-73	-	-	16-39-73	No
66-70-89	66	-	NT	66	-	-	66	Yes
16-59	16-59	16-59	NT	16	-	-	16-59	Yes
31-35-42-51-53-58	31-35-42-51-53-58-84	42-51	NT	51	-	-	42-51	Yes
-	-	31-68	NT	31-68	34-68	-	31-34-68	No
39	39	-	NT	39	-	39	39	Yes
6-39-72	-	45	-	-	-	-	45	No
35-45-61	35-45-89	-	35-45	-	-	-	35-45	Yes
6-39	6-39	6-39	-	-	-	-	6-39	Yes
62-71-81	-	51	-	51	-	-	51	No
53	53	53	53	53	-	53	53	Yes
61	61	-	-	61	-	-	61	Yes
16-53	16-53	16-53	-	-	-	-	16-53	Yes
16	6-16-45-54-73	16	-	16	-	-	16	Yes
16-62-84	16-44-62-84	62-84	62	16-62-84-89	62-84	62	16-62-84-89	No
62	62	-	-	62	-	-	62	Yes
58-61	-	39-58	-	58	-	-	39-58	No
45-62	45-62	62	-	45-62	-	-	45-62	Yes
16	16	-	NT	16	16	-	16	Yes
53	53	-	NT	53	-	-	53	Yes
66	16-66	44	NT	-	-	-	44	No

HPV types detected during pregnancy		HPV types detected in placenta ^a					Overall placental HPV genotypes ^c	Concordance ^d
1 st trimester	3 rd trimester	Swab	Biopsy					
		Fetal side on membrane	Fetal side under membrane ^b	Maternal side	Fetal side	Maternal side		
Vaginal delivery								
51-52-53-59-67-73-82	51-52-53-54-59	52-53-54	NT	51-52-53-54	52-53	51-52-53	51-52-53-54	Yes
53	-	53	NT	-	-	-	53	Yes
18-31-84	18-31-84	-	NT	39	-	-	39	No
51	51	51	NT	51	51	-	51	Yes
33-56-73	33-56	33-56	NT	-	-	-	33-56	Yes
16-18	16-45	16	-	16	-	-	16	Yes
89	-	-	33	-	-	-	33	No
45	45	-	-	45	-	-	45	Yes
53	53	53	-	53	-	-	53	Yes
66	66	-	66	-	-	-	66	Yes
16-35-42-52	16-35-52	52	-	52	-	16-51-33	16- 33 -51-52	No
16	16	16	-	16	-	16	16	Yes
53-58-83-89	45-53-58-83-89	83	-	-	-	-	83	Yes
52	52	-	52	-	-	-	52	Yes
39-40-58-66-82-84	39-58-66-82	39	39-66	66	39-66	-	39-66	Yes
16	16	16	16	16	-	-	16	Yes
39-66	31-39-66	66	66	66	66	66	66	Yes
61-62	52-61	61	61	61	61	-	61	Yes
16-18-45-53-82	16-45-53	16-53	16	16	-	-	16-53	Yes
16	16	16	16	16	18	-	16- 18	No
31-45-70	31-45-70	-	-	31	-	-	31	Yes
42-83-84-89	26-42-83-84-89	-	83	-	83	83	83	Yes
16	16	-	16	16	-	-	16	Yes
45-82	45	-	45-82	-	45	45	45-82	Yes
44-58	73	16-73	73	73	-	73	16-73	No
16-53	16-18-35-53	-	16	16	-	-	16	Yes

HPV types detected during pregnancy		HPV types detected in placenta ^a					Overall placental HPV genotypes ^c	Concordance ^d
1 st trimester	3 rd trimester	Swab	Biopsy					
		Fetal side on membrane	Fetal side under membrane ^b	Maternal side	Fetal side	Maternal side		
Vaginal delivery								
52	52	52	52	52	52	-	52	Yes
16	16	16	16	16	-	-	16	Yes
39-89	39-54-89	89	89	-	-	89	89	Yes
62	-	-	-	89	-	-	89	No
16	16	-	16	16	-	16	16	Yes
33-72-89	33-39-83	33	-	33-83	-	83	33-83	Yes
61	61	-	-	61	-	61	61	Yes
39-59	39	39	39	39	-	-	39	Yes
16-62-81	16-62-81	16-62	16-62	16-62-81	-	62	16-62-81	Yes
53	53	53	53	53	53	53	53	Yes
52	52	52	52	-	-	-	52	Yes
16-35-39	16-39	16-39	39	16-39	-	-	16-39	Yes
39-68-83	39-68-83	83	-	83	-	-	83	Yes
35	35-89	-	35	-	-	-	35	Yes
83	31	83	-	83	-	-	83	Yes
52-62	40-52	62	62	62	-	-	62	Yes
84	53-82-84	-	-	53	-	-	53	Yes
39-52-54-61-66-81	39-52-61-66-81	39-61-81	-	39-52-61-66-81	-	33-39	33-39-52-61-66-81	No
53-62-84	84	16-54	16-53-54	16-44-54	-	-	16-44-53-54	No
6-45-53	44-73	6	-	-	-	-	6	Yes
18	18-81	-	-	18	-	-	18	Yes
54-59	51-54-82-84	59-82	-	59-82	-	-	59-82	Yes
61	-	-	61	-	-	-	61	Yes
53-58	53-58	53	-	-	-	-	53	Yes
62	62	62	-	62	-	62	62	Yes

HPV types detected during pregnancy		HPV types detected in placenta ^a					Overall placental HPV genotypes ^c	Concordance ^d
1 st trimester	3 rd trimester	Swab	Biopsy					
		Fetal side on membrane	Fetal side under membrane ^b	Maternal side	Fetal side	Maternal side		
Vaginal delivery								
62-83	62	52	-	-	-	-	52	No
6-66	6-66	-	-	6-66	-	-	6-66	Yes
66	-	66	-	-	-	-	66	Yes
Cesarean section								
16	16	16	16	16	-	-	16	Yes

^a Central and peripheral zone

^b Placental swab after removal of amniotic membrane (only in second phase of HERITAGE study, n=294)

^c Genotypes found in placenta that were not detected during pregnancy (in bold type)

^d Presence of types during pregnancy with concordance for at least one same genotype detected in placenta

NT: Not tested in the 1st phase of the study (women recruited between 2010-2012)

-: Negative

Tableau 3. Univariate analysis: association between maternal characteristics and placental HPV infection among women with vaginal delivery

	Negative HPV placenta (n=181)	Positive HPV placenta (n=77)	Crude OR (95%CI) ^a	p-value ^b
Baseline characteristics	n^c			
Maternal age, mean ± SD	30.5±4.6	29.0±4.5	0.97 (0.92-1.02)	0.2755
University education				
No	65	31	1.00	0.8214
Yes	116	46	0.95	
Ethnicity				
White	144	59	1.00	0.1089
Other ^d	37	18	1.59 (0.90-2.79)	
Parity				
Nulliparous	93	39	1.00	0.6494
Multiparous	88	38	0.90 (0.56-1.43)	
Relationship status				
In relationship	165	63	1.00	0.0265
Single	16	14	1.88 (1.08-3.28)	
Before pregnancy cervical treatment				
No	161	69	1.00	0.6669
Yes	20	8	0.85 (0.41-1.78)	
Pregnancy and delivery characteristics				
Abnormal cytology ^e				
Normal	178	68	1.00	0.0002
Abnormal	3	9	3.09 (1.69-5.64)	
Smoking during pregnancy				
Did not smoke during pregnancy	152	63	1.00	0.9040
Smoked in the 1 st trimester only	12	6	1.10 (0.43-2.80)	
Smoked throughout pregnancy	17	8	0.88 (0.44-1.73)	
Number of days of alcohol consumption throughout pregnancy				
None	90	35	1.00	0.9874
1-9 days	68	29	1.04 (0.62-1.75)	
10 days or more	23	13	0.99 (0.53-1.86)	
Genital urinary infection				
No	179	73	1.00	0.0223
Yes	2	4	2.31 (1.13-4.72)	
Gestational diabetes				
No	159	70	1.00	0.7900
Yes	22	7	0.90 (0.42-1.94)	
Pregnancy induced hypertensive disorders				
No	174	74	1.00	0.3916

	Negative HPV placenta (n=181)	Positive HPV placenta (n=77)	Crude OR (95%CI) ^a	p-value ^b
Yes	7	3	0.65 (0.24-1.74)	
Duration time of rupture of membranes, median hours (IQR)	5.2 (2.1-10.6)	5.5 (2.1-10.6)	1.00 (0.99-1.02)	0.2795
Delivery gestational age, median weeks (IQR)	39 (38-40)	39 (38-40)	0.87 (0.75-1.01)	0.0668
HPV detection				
HPV genotypes, 1 st trimester				
Low-risk HPV only	63	19	1.00	0.0001
HPV-31/33/45/52/58	40	22	2.49 (1.31-4.76)	
HPV-16/18	25	20	2.94 (1.56-5.55)	
Other high-risk HPV	53	16	1.03 (0.53-2.00)	
Number of HPV genotypes 1 st trimester				
One genotype only	116	34	1.00	
More than one genotype	65	43	3.30 (2.16-5.05)	0.0000
HPV genotypes, 1 st and 3 rd trimester				
Any HPV, 1 st trimester only	67	12	1.00	0.0001
Any positive LrHPV in 1 st and 3 rd trimester	47	14	1.46 (0.64-3.31)	
Any positive HrHPV no 16/18 in 1 st and 3 rd trimester	54	31	2.82 (1.44-5.66)	
HPV16/18 in 1 st and 3 rd trimester	13	20	5.36 (2.66-10.8)	

^a Models were estimated by GEE with logit link, clustered by woman's ID with exchangeable correlation and 95% CI was calculated by robust variance estimation

^b Variables with Wald p < 0.25 (in bold type) were selected for multivariate model

^c Continuous and categorical missing values were imputed by the mean and mode, respectively

^d Other ethnicity include Latin American, North Africa and Middle East and West Asian, Sub-Saharan African, East and South Asian, African American, and other)

^e Abnormal cytology includes: ASCUS (Atypical Squamous cells of Undetermined Significance), LSIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion) and HSIL (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion).

IQR: Interquartile range; OR: odds ratio; 95%CI: 95% confidence intervals.

Tableau 4. Factors associated with placental HPV among women with vaginal delivery

Variables	Adjusted OR (95% CI) ^a	p-value
Ethnicity		
White	1.00	
Other ^b	1.78 (1.08-2.96)	0.025
Abnormal cytology		
Normal	1.00	
Abnormal ^c	1.92 (1.14-3.24)	0.014
Genital urinary infection		
No	1.00	
Yes ^d	2.32 (1.15-4.68)	0.018
HPV genotypes, 1st and 3rd trimester		
Any HPV, 1 st trimester only	1.00	
Any positive LrHPV in 1 st and 3 rd trimester	1.40 (0.63-3.08)	0.407
Any positive HrHPV no 16/18 in 1 st and 3 rd trimester	2.31 (1.20-4.45)	0.013
HPV16/18 in 1 st and 3 rd trimester	4.55 (2.40-8.66)	0.000
Number of HPV genotypes 1st trimester		
One genotype only	1.00	
More than one genotype	2.56 (1.72-3.83)	0.000

^a Multivariate model was estimated by GEE with logit link, clustered by woman's ID with exchangeable correlation and 95% CI was calculated by robust variance estimation.

^b Other ethnicity include Latin American, North Africa and Middle East and West Asian, Sub-Sahara African, East and South Asian, African American, and other)

^c Abnormal cytology includes: ASCUS (Atypical Squamous cells of Undetermined Significance), LSIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion) and HSIL (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion).

OR: odds ratio; 95%CI: 95% confidence intervals.

^d Genital urinary infections included cystitis (n=4), bacterial vaginosis (n=1) and non-specified urinary or genital infection (n=1). OR: odds ratio; 95%CI: 95% confidence intervals.

Figure 1. Study flow diagram

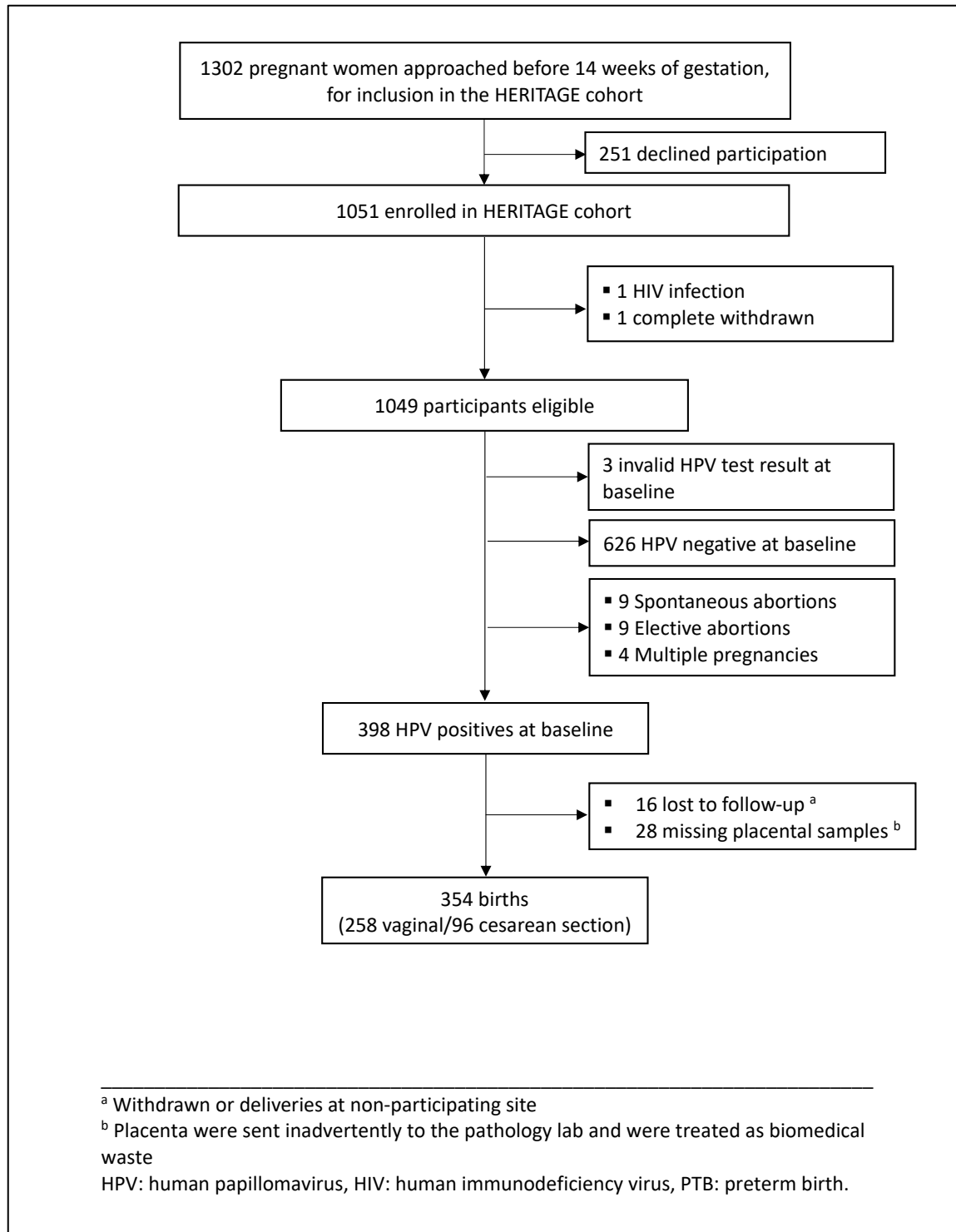
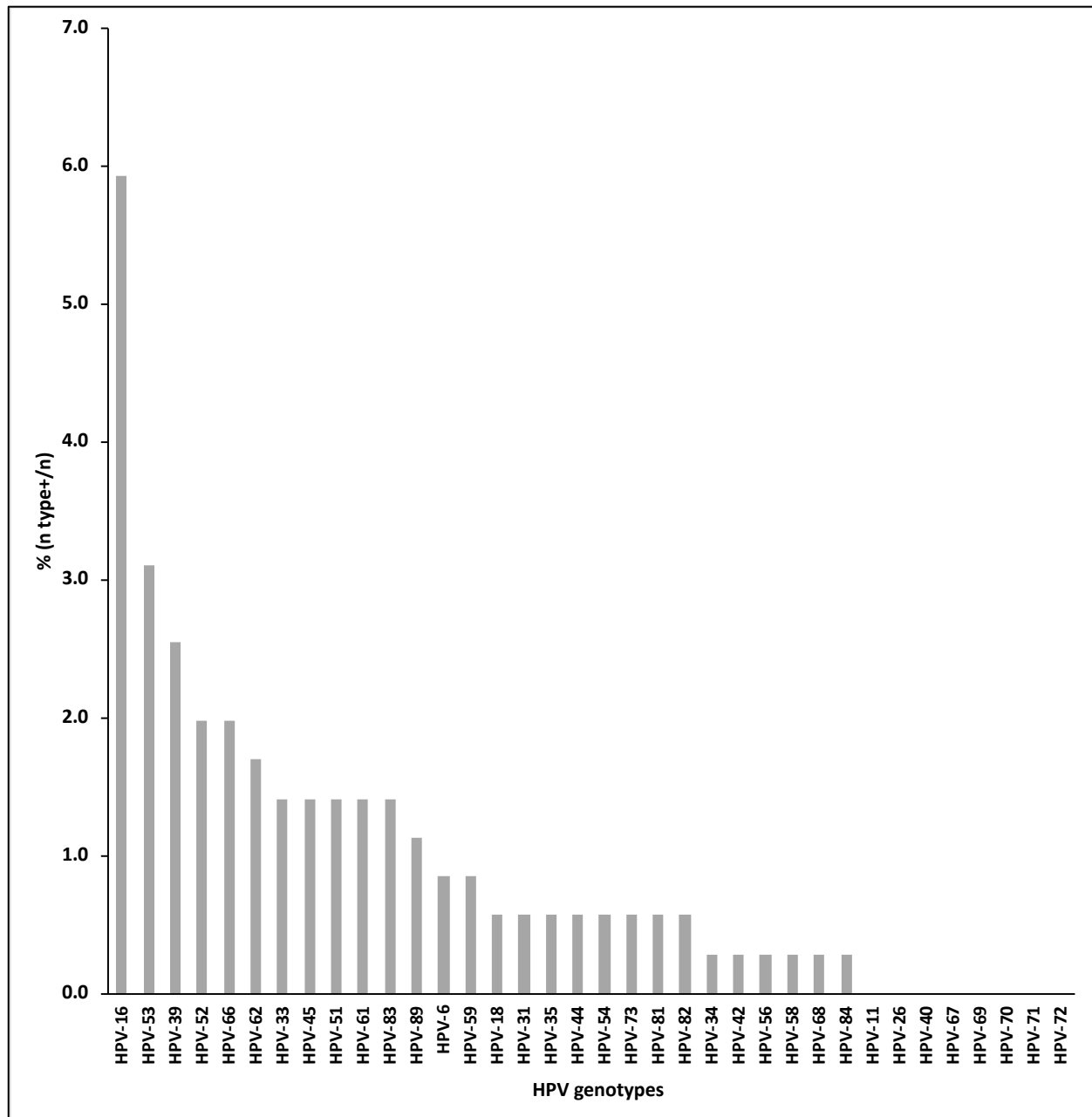


Figure 2. HPV type distribution in placenta (combining swabs and biopsies samples).



6 Chapitre 6. Discussion

Ce chapitre revient d'abord sur les principaux résultats de chaque objectif en les mettant en perspective avec la littérature actuelle. Ensuite, il discute des forces et des limites de la méthodologie utilisées en mettant l'accent sur la validité interne et externe des résultats du troisième et quatrième article. Enfin, il discute de l'impact de nos résultats sur la santé publique et des avenues de recherches futures.

6.1 Article 1 et 2: Association entre l'infection maternelle par le VPH et les issues négatives de grossesse : revue systématique et méta-analyse

6.1.1 Aperçu des résultats

Le premier objectif de cette thèse était d'évaluer systématiquement l'ampleur de l'association entre l'infection VPH et les issues négatives de grossesse dans la littérature et la qualité des évidences sur ces relations.

À la suite d'une revue systématique et méta-analyse, nous avons trouvé que l'accouchement prématuré, la RPPM et la mortinaissance étaient significativement associés à l'exposition au VPH (cervico-vaginal ou placentaire) ou à des lésions liées au VPH (cervicales ou génitales). D'autres issues négatives de grossesse telles que l'avortement spontané, le faible poids de naissance et le retard de croissance intra-utérine, les troubles hypertensifs gestationnels étaient également plus fréquentes chez les femmes exposées au VPH comparativement aux femmes non exposées, mais de façon non significative. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence étant donné les limites des études incluses dans notre revue systématique.

6.1.2 Limites

Nous avons trouvé une hétérogénéité substantielle entre les études. Nous avons mené plusieurs analyses en sous-groupes sans toutefois parvenir à expliquer cette forte hétérogénéité. Même dans de rares sous-groupes d'études à faible hétérogénéité, il y avait un grand intervalle d'incertitude sur la variabilité entre les études (IC 95% autour de la statistique I^2). Il nous a été impossible de faire une méta-régression, car il y avait moins de 10 études pour chacun des facteurs cliniques ou méthodologiques qui auraient expliqué la variabilité. Enfin, un biais de publication est probable, car le graphique *confunnel* des études sur la PTB était asymétrique: (figure supplémentaire 2, article 2).

6.1.3 Forces

À notre connaissance, il s'agit de la revue systématique la plus exhaustive évaluant l'association entre l'exposition au VPH et les issues négatives de grossesse. En effet, contrairement aux trois revues précédentes sur ce sujet [138, 139, 226], nous avons suivi une méthodologie claire et reproductible mettant l'accent sur la source de la variabilité entre les études et la qualité des études. En effet, au lieu de nous concentrer sur les estimations sommaires produites par les méta-analyses, nous avons mis l'accent sur les causes potentielles de l'hétérogénéité entre les études. Ceci nous a permis de déceler les limites des études qui imposent la prudence dans l'interprétation de la littérature actuelle sur le lien entre le VPH et les issues négatives de grossesse. Ces limites peuvent se résumer en deux points : 1) manque d'ajustement ou ajustement partiel pour les facteurs de confusion et 2) probable biais de classification de l'exposition au VPH.

En particulier, l'association significative trouvée entre l'exposition au VPH et l'accouchement prématuré doit être mise dans un contexte où le contrôle pour la confusion était insuffisant dans certaines études. En effet, seulement près de la moitié des études ont ajusté pour les facteurs de risque tels que la parité (n=9), le tabagisme (n=9) et les autres infections génitales (n=10) qui sont pourtant communs à l'infection VPH et à l'accouchement [44]. De plus, seules trois études ont ajusté pour le traitement cervical soit par exclusion [21] ou par ajustement multivarié [18, 227]. Par conséquent, l'association globale observée entre l'exposition VPH et l'accouchement prématuré pourrait être attribuable en partie à des facteurs de confusion non pris en compte. Il faut cependant, noter que l'association significative a persisté malgré la restriction de l'analyse aux études ayant un faible risque de confusion (c'est-à-dire les études qui ont ajusté au moins pour quatre des facteurs de confusion suivants: âge maternel, grossesses multiples, autres infections génitales, facteurs de risque obstétricaux, parité, antécédents de naissance prématurée, tabagisme et statut socioéconomique). Cependant, certaines de ces études avec moins de confusion avaient d'autres limites concernant la mesure de l'exposition: soit parce que le test VPH était fait en dehors de la grossesse [228] ou soit parce que l'exposition au VPH était basée sur la présence de lésions cliniquement diagnostiquées, liées au VPH [21, 227].

En effet, dans certaines études, une cytologie anormale ou la présence de verrues génitales pendant la grossesse ont été considérées comme une preuve d'infection par le VPH. D'autres études ont utilisé les résultats de détection VPH avant ou après la grossesse comme une preuve d'une exposition VPH pendant la grossesse. Cependant, l'utilisation de ces "proxies" de l'exposition VPH et la mesure de l'exposition en dehors de la grossesse pourraient créer un biais d'information non différentiel. Cela a été

confirmé par l'augmentation de la force de l'association entre l'exposition au VPH et l'accouchement prématuré observée après la restriction de la méta-analyse sur les études ayant utilisé un test VPH [44].

En somme, une des grandes forces de ce travail a été, par l'entremise de multiples analyses de sensibilité, de voir l'impact des facteurs de confusion potentiels ou des erreurs de classification sur les estimés. La cohorte prospective HERITAGE a permis d'estimer l'association entre l'infection VPH et l'accouchement prématuré en prenant soin de tenir compte des limites identifiées dans les études précédentes.

6.2 Article 3 : Association entre l'infection VPH et l'accouchement prématuré

6.2.1 Aperçu des résultats

Le second objectif de cette thèse était d'estimer l'association entre l'infection VPH pendant la grossesse et l'accouchement prématuré dans une étude de cohorte prospective. Nous avons trouvé que l'infection persistante au VPH16/18 durant la grossesse a été fortement associée à l'accouchement prématuré. Par ailleurs, la présence de VPH (sans égard au type) au premier trimestre n'était pas un facteur de risque indépendant de l'accouchement prématuré, en général, ni de l'accouchement prématuré spontané, en particulier. Cependant, l'infection VPH16/18 au premier trimestre était associée à l'accouchement prématuré global. De même, l'infection placentaire VPH globale était indépendamment associée à la survenue de l'accouchement prématuré et de l'accouchement prématuré spontané.

6.2.2 Infection VPH vaginale au 1^{er} trimestre

La prévalence de l'infection VPH dans la population à l'étude était de 42,6% (IC 95% 39,9-45,9) au premier trimestre. Dans la littérature, la prévalence de l'infection VPH cervicale ou vaginale pendant la grossesse varie entre 2,2% et 98,4% [139, 229]. Plusieurs raisons pourraient expliquer cette large variation, notamment les différentes techniques de détection de VPH utilisées d'une étude à l'autre, la variabilité de prévalence de VPH dans les populations d'où proviennent les femmes enceintes, et la période de grossesse à laquelle la détection est faite. Le tableau 4b, en annexe (adapté et mis à jour à partir d'une revue systématique de 2016 sur la prévalence du VPH pendant la grossesse) [139], décrit la prévalence de VPH cervical ou vaginal en fonction des caractéristiques des populations et des techniques de détection utilisées dans chacune des études. La plupart de ces études ont rapporté une prévalence du VPH cervical et en dessous de la prévalence trouvée dans HERITAGE. Une plus forte prévalence peut s'expliquer par le fait qu'une cohorte de femmes enceintes contient nécessairement des femmes qui ont presque toutes eu des relations sexuelles dans un passé récent. En plus, il est possible que la grossesse en soi augmente les

risques de persistance à la suite des changements hormonaux [181, 182, 230]. Par ailleurs, une plus forte prévalence peut s'expliquer également par le fait que la détection du VPH chez les femmes de la cohorte HERITAGE s'est faite sur des autoprélèvements vaginaux (et non cervicaux). En effet, étant donné que la surface de la muqueuse vaginale est plus grande que celle du col utérin, les spécimens obtenus grâce à l'autoprélèvement contiendraient plus de cellules vaginales que cervicales [77]. Il faut noter que dans notre étude, la détection du VPH vaginal est plus pertinente, car elle offre une meilleure idée de l'importance de l'infection VPH vaginale; source de l'infection intra-utérine.

Nos résultats ont montré une association, non significative, entre l'infection VPH globale au premier trimestre et l'accouchement prématuré comparativement à l'absence d'infection VPH (aOR 1,39; 0,79-2,46). Contrairement à nos résultats, huit des études précédentes ont rapporté une augmentation significative du risque d'accouchement prématuré associé à « l'exposition au VPH » (figure 2, article 2) [44]. Cependant, dans deux de ces huit études, l'exposition au VPH était représentée par la présence de condylomes génitaux pendant la grossesse [146, 231]. Dans les six autres études aux résultats positifs, l'exposition au VPH était définie par la détection d'un groupe de génotypes de HR-VPH [8, 9, 11-13, 232]. En plus, comme l'a démontré la revue systématique, la plupart de ces études précédentes n'ont pas suffisamment ajusté pour les facteurs potentiels de confusion (tableau supplémentaire 2, article 2) [44]. Par ailleurs, nos résultats corroborent ceux des deux études américaines qui ont défini l'exposition VPH sur la base d'une cytologie anormale ou ASCUS suivie de la détection d'un groupe de génotypes de HR-VPH (aOR 1,30; IC 95% 0,90-1,90) [21] ou de deux cytologies anormales consécutives ou de la détection d'un groupe de génotypes de HR-VPH (aOR 1,35; IC 95% 0,89-2,04) [227]. Ces deux études ont ajusté pour les principaux facteurs de confusion tels que l'âge, le tabagisme, les grossesses multiples, ou les antécédents d'issues négatives de grossesse et l'ethnicité [21, 227]. Il faut cependant préciser que l'exposition était définie en dehors de la période de grossesse [21, 227].

Nos résultats ont montré que, contrairement à l'infection VPH global, l'infection par le VPH-16/18 était indépendamment associée à l'accouchement prématuré (aOR 2,55; IC 95% 1,07-6,04). Il y a très peu d'études comparables à la nôtre qui ont évalué l'effet type spécifique du VPH sur le risque d'accouchement prématuré [44]. La quasi-totalité des études incluses dans notre revue systématique a simplement déterminé l'infection VPH de manière qualitative (présence versus absence de VPH) ou bien sous forme d'un groupe de plusieurs génotypes de VPH [44]. Une seule étude a trouvé une augmentation, non significative, du risque d'accouchement prématuré associé aux VPH16/18 comparativement à l'absence de génotypes HR-VPH, après ajustement pour l'âge maternel, l'ethnicité, le revenu, la parité, le tabagisme

au cours de la grossesse, le diabète, les troubles hypertensifs et l'indice de masse corporelle (odds ratio 1,25; IC 95% 0,88-1,78) [228]. Cette même étude a trouvé un résultat similaire pour l'accouchement prématuré spontané (odds ratio de 1,17; IC 95% 0,79-1,72, ajusté pour les mêmes variables) [228]. De même, dans notre étude, nous avons observé une augmentation de la fréquence d'accouchement prématuré spontané associée aux VPH16/18 au premier trimestre. Cependant, cette association n'était pas significative, probablement à la suite d'un faible nombre d'accouchements prématurés spontanés dans notre population d'étude (n=38).

6.2.3 La persistance du VPH vaginal pendant la grossesse

Nous avons trouvé que les femmes ayant une persistance des VPH16/18 pendant la grossesse étaient plus susceptibles d'avoir un accouchement prématuré (aOR 3,72; IC 95% 1,47-9,39) et un accouchement prématuré spontané (aOR 3,32; IC 95% 1,13-9,80) comparativement aux femmes VPH négatives. Très peu d'études ont évalué l'association entre l'accouchement prématuré et l'infection VPH définie sur la base de tests VPH répétés pendant la grossesse. En effet, huit études sur les 19 incluses dans notre revue systématique ont évalué l'exposition VPH pendant la grossesse [44]. Cependant, de ces huit études, seulement trois ont mesuré l'exposition en utilisant un test VPH [11, 229, 232]. En particulier, la plus récente de ces trois études a été faite exclusivement chez des femmes enceintes séropositives au VIH au Kenya (aOR 1,00; IC 95% 0,50-2,20) [229]. Aucune, des deux études restantes n'est parfaitement comparable à la nôtre sur trois points principaux. D'abord, aucune n'a détecté l'infection VPH de façon prospective pendant la grossesse. En effet, pour l'un de ces deux articles, le VPH a été détecté une fois au premier trimestre sur les préservatifs utilisés pour couvrir les sondes d'échographie en Inde (aOR 4,09; IC 95% 1,18-16,35) [232]. L'autre, est une étude américaine qui a détecté le VPH sur un frottis cervical une fois à un moment (non précisé par les auteurs) proche de la date d'accouchement (aOR 3,96; IC 95% 2,13-6,39) [11]. Ensuite, toutes ces deux études n'ont pas analysé le rôle spécifique des génotypes VPH, car l'exposition VPH a été définie sous forme de groupe de HR-VPH incluant les génotypes 16, 18, 45, 56, et 97 [232] ou les génotypes 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68 [11] ou bien sous forme de VPH globale (incluant les génotypes 16, 18, 29, 32, 35, 45, 51, 52, 54, 56, 61, 82, 84, 87, 97) [232]. Enfin, contrairement à notre troisième article, le contrôle de confusion n'était que partiel dans ces articles. En effet, dans chacun des articles, l'ajustement s'est limité sur quelques facteurs potentiels de confusion : âge et ethnicité [11] ou âge, parité, grossesse multiple, et antécédent de traitement cervical (aOR 4,09; IC 95% 1,18-16,35) [232].

6.2.4 L'infection VPH placentaire

La prévalence globale du VPH dans le placenta était de 11,1% (91/819). Nous avons trouvé que l'infection VPH dans le placenta était associée à l'accouchement prématuré (aOR 2,53; IC 95% 1,06-6,03) et l'accouchement prématuré spontané (aOR 2,92; IC 95% 1,09-7,81) comparativement aux placentas non infectés. Peu d'études ont analysé l'association entre l'infection VPH placentaire et l'accouchement prématuré. À la suite de notre revue systématique, nous avons trouvé quatre études ayant évalué l'effet de l'infection VPH placentaire sur l'accouchement [8, 9, 13, 176]. À l'exception d'une étude [176], ces études ont rapporté une augmentation significative de 2 à 5 fois de la fréquence d'accouchement prématuré en cas d'infection VPH placentaire par rapport à l'absence d'infection [8, 9, 13]. Cependant, aucune de ces trois études n'a assuré un ajustement multivarié des facteurs de confusion à part l'exclusion des femmes à risque d'accouchement prématuré (grossesse multiple, infection génitale ou hypertension) [8, 9].

6.2.5 Effet direct ou indirect du VPH sur l'accouchement prématuré

Dans l'ensemble, les résultats de l'article 3 montrent que l'infection VPH16/18 vaginale persistante pendant la grossesse et la présence de n'importe quel génotype de VPH dans le placenta sont des facteurs de risque indépendants de l'accouchement prématuré. Contrairement aux études précédentes, nos résultats sont basés sur une mesure précise de l'exposition VPH pendant la grossesse et un ajustement pour plusieurs facteurs de confusion. De plus, nos résultats restent presque inchangés malgré les analyses en sous-groupes. En particulier, nos résultats restent pratiquement inchangés après la restriction de nos analyses sur les femmes sans antécédents de traitement cervical. Ces résultats indiquent alors qu'il existe vraisemblablement une association directe entre l'infection VPH et l'accouchement prématuré. Nos résultats viennent ainsi compléter les études qui ont montré l'effet indirect du VPH mis en évidence par l'association entre les lésions dysplasiques ou leur traitement et l'accouchement prématuré [169]. De même, nos résultats indiquent un effet direct du VPH en plus de l'effet indirect sur l'accouchement prématuré suggéré par des études écologiques [171] ou de modélisation [141] suite à la réduction de la prévalence des lésions dysplasiques et ainsi de leur traitement grâce à la vaccination VPH.

Par ailleurs, il faut également noter que certains auteurs ont supposé que l'infection virale y compris le VPH, n'aurait pas d'effet direct sur la survenue de l'accouchement prématuré. Le rôle de l'infection virale passerait plutôt par l'infection bactérienne selon l'expression « l'infection virale condamne et l'infection bactérienne exécute » [29, 201]. En effet, les mécanismes inflammatoires qui aboutissent à l'accouchement prématuré en cas d'infection bactérienne génitale ont été bien décrits [233].

Par contre, les mécanismes physiopathologiques qui aboutissent à l'accouchement prématuré en cas d'infection virale génitale restent à élucider [29]. En particulier, il est connu que l'infection VPH dans l'épithélium kératinisé (peau) et dans les épithéliums muqueux ou glandulaire (col cervical) n'induit pas une réaction inflammatoire [47]. De même, en cas d'infection VPH génitale, les issues négatives de grossesse ne seraient pas médiées par un processus inflammatoire dû au VPH en soi [29]. L'hypothèse la plus probable serait que l'infection VPH génitale favoriserait l'invasion vers le milieu intra-utérin des germes pathogènes ou de la flore vaginale normale qui déclencherait un processus immuno-inflammatoire conduisant à l'accouchement prématuré [29].

Dans notre échantillon les infections de la sphère génito-urinaire n'étaient pas fréquentes, car nous n'avons observé que 12 cas de cystite, trois cas de vaginose bactérienne, cinq cas de lésion herpétique active et trois cas d'infection urinaire ou génitale non spécifiée. Les participantes ont été testées pour la chlamydia et la gonorrhée au cours du premier trimestre de grossesse dans le cadre des soins prénataux de routine et aucune d'elles n'était testée positive. Par ailleurs, le microbiome vaginal peut renfermer plusieurs autres agents infectieux pendant la grossesse [234]. Cependant, ces agents ne sont pas systématiquement testés pendant la grossesse et leur effet sur l'accouchement prématuré reste controversé [234]. L'effet du VPH sur l'accouchement prématuré passant par ou en interaction avec l'infection génitale ou le microbiome vaginal n'a pas pu être évalué dans nos données.

6.3 Article 4: Déterminants de l'infection VPH dans le placenta

6.3.1 Aperçu des résultats

Le troisième objectif de cette thèse était d'identifier les déterminants de la transmission VPH dans le placenta chez les femmes qui ont une infection VPH au premier trimestre. Nous avons détecté le VPH dans 78 placentas des 354 femmes qui avaient une infection VPH vaginale au 1^{er} trimestre. L'infection VPH était quasiment absente dans les placentas des 96 participantes ayant accouché par césarienne. L'analyse des facteurs de risque de l'infection VPH a été faite sur les 258 femmes qui ont accouché par voie vaginale. L'infection VPH dans le placenta était significativement associée à la coinfection VPH vaginale au 1^{er} trimestre, à la persistance d'un même génotype de VPH pendant la grossesse et aux anomalies cytologiques pendant la grossesse.

6.3.2 La prévalence de l'infection dans le placenta

Dans la littérature, la prévalence de l'infection VPH dans le placenta varie largement entre 0 et 74,6% [8, 9, 139, 176, 235]. Le tableau 4a, en annexe (adapté et mis à jour à partir d'une revue systématique de 2016

sur la prévalence du VPH pendant la grossesse) [139], décrit la prévalence de VPH placentaire en fonction des caractéristiques des populations et des techniques de détection utilisées dans chacune des études. La variation de la prévalence de VPH placentaire entre les études dépend de quatre éléments principaux qui peuvent changer d'une étude à l'autre : 1) les caractéristiques des femmes incluses dans une étude, 2) la procédure de prélèvement du placenta, 3) les mesures prises pour minimiser la contamination lors de la délivrance du placenta et 4) la technique de détection (génotypage) du VPH.

D'abord, dans la plupart des études sur la prévalence de l'infection VPH placentaire, les participantes ont été incluses sans considération de l'infection VPH cervico-vaginale. La prévalence peut être élevée si la population à l'étude est restreinte aux femmes ayant une infection VPH au niveau cervical ou vaginal (tableau 4a, en annexe). Une étude ayant limité la population aux femmes infectées par le VPH cervico-vaginal a trouvé une prévalence de VPH placentaire de 24,5 %, similaire à la nôtre (22%).

Ensuite, la contamination du placenta est très probable lors de son passage dans le tractus génital à l'accouchement [176, 177, 188]. La prévalence serait surestimée en absence de mesures standardisées de prélèvement afin de minimiser la part de la contamination [176]. Nous avons suivi une procédure standardisée afin de minimiser la contamination (annexe 5). Pour contourner cette limite, quelques études ont cherché et localisé le VPH à l'intérieur de cellules trophoblastiques grâce aux techniques d'Immunohistochimie [176, 177]. Ceci a confirmé que l'infection VPH dans le placenta est bien réelle et non le reflet d'une contamination.

En plus, la surface placentaire à prélever est relativement grande (environ 285 cm² sur la face fœtale à terme) [192] et le VPH ne serait pas uniformément réparti dans les tissus placentaires [176, 177]. Ainsi, l'importance de la surface placentaire prélevée (exprimée en nombre de portions prélevées) peut influencer la prévalence d'une étude à l'autre [177, 193]. En plus, compte tenu de la prédilection du VPH vers les cellules trophoblastiques dans les villosités, la probabilité de détection dépendrait de la quantité de villosités se trouvant dans une biopsie. Certains auteurs ont considéré une biopsie contenant moins de 30% de villosités placentaires comme un prélèvement insuffisant [176].

Enfin, la validité (sensibilité et spécificité) de la technique de détection des VPH utilisée peut expliquer la prévalence rapportée dans une étude [139]. Deux techniques de détection sont habituellement utilisées [139]: le test HC-2 (*Hybrid capture 2*) qui basé sur l'amplification du signal émis par la sonde du génome du VPH, sans modifier la quantité initiale du matériel génétique contenu dans un échantillon et la PCR qui amplifie directement le génome du VPH avant d'être détectée par une sonde [80].

Les différences de prévalence ont été rapportées dans une revue systématique de données agrégées [139]. Cette dernière a estimé une prévalence agrégée de détection de 26,4% (IC 95% 25,6-27,2%) par HC-2 (n=1598) [139]. Par contre, la prévalence agrégée de détection par PCR était de 15,5% (IC 95% 15,3-15,5%) (n=9674) [139]. Il faut noter cependant que la concordance entre le test HC-2 et la PCR est autour de 0,6 (coefficient kappa) et peut atteindre 0,9 lorsque la comparaison est limitée aux génotypes ciblés par le HC-2 (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68) [236]. En plus de la différence dans les génotypes ciblés, les divergences entre ces deux techniques de détection peuvent être dues à la quantité de cellules dans un prélèvement [236].

En somme, la prévalence rapportée dans chaque étude devrait être interprétée au moins en fonction des quatre éléments décrits ci-haut qui sont propres à chaque étude spécifique.

6.3.3 Facteurs de risque de l'infection VPH placentaire

Sur les 354 participantes dans l'étude du 3^e objectif (article 4), 96 ont accouché par césarienne. Parmi les 96 placentas issus de ces césariennes, un seul était infecté par le VPH. Cette quasi-absence du VPH dans le placenta à la suite d'une césarienne a été observée dans des études précédentes [176, 177, 188, 193]. Dans chacune de ces études précédentes, le nombre de placentas infectés par le VPH sur l'ensemble des placentas issus d'une césarienne était de 0/32 [176], 2/72 [177], 8/153 [188] et 4/25 [193]. Nos résultats et ceux de ces études précédentes laissent penser que l'infection du placenta par le VPH surviendrait pendant l'accouchement et non pendant la grossesse. Néanmoins, nous avons relevé de la littérature trois arguments en défaveur d'une infection du placenta par le VPH exclusivement pendant l'accouchement.

D'abord, selon les connaissances sur l'initiation et l'évolution de l'infection VPH, l'internalisation des particules virales dans le cytoplasme de la cellule hôte prendrait au moins entre 2 et 4 heures [237]. De ce fait, l'infection VPH placentaire nécessiterait plus de temps que celui d'un accouchement. D'ailleurs, nous n'avons pas observé d'association entre la durée de la rupture des membranes et l'infection VPH placentaire. De même, d'autres auteurs ont rapporté cette absence d'effet de la durée de la rupture des membranes sur l'infection VPH placentaire [193].

Ensuite, nous avons détecté le VPH sur la face foetale dans 10,5% des placentas, après avoir enlevé la membrane amniotique. En plus, le VPH était détecté dans 3,7% des biopsies de la plaque chorionale (ou foetale) et dans 5,1% des biopsies de la plaque basale (ou maternelle). Nos résultats sont corroborés par les études qui, grâce à l'immunohistochimie, ont localisé le VPH dans les cellules trophoblastiques des placentas issus d'un accouchement vaginal [176, 177].

Enfin, aucune des études précédentes n'a trouvé une association significative entre le mode d'accouchement et l'infection VPH dans le placenta [176, 177, 188, 193, 238]. Par ailleurs, la césarienne a été associée à une réduction significative, mais incomplète, du risque de transmission verticale du VPH comparativement à l'accouchement vaginal (OR 0,55; IC 95% 0,41-0,77) dans une méta-analyse (n=548 naissances) [239].

Ensemble, nos résultats et ceux des études précédentes sont en faveur d'une infection placentaire qui surviendrait bien avant l'accouchement vaginal. Cependant, les mécanismes de transmission du VPH dans le milieu intra-utérin en général et le placenta en particulier ne sont pas bien connus. L'hypothèse la plus plausible de la présence du VPH dans le milieu intra-utérin serait la voie ascendante à partir de la région cervico-vaginale [190, 240]. De nombreux changements physiologiques pourraient permettre aux particules du VPH de remonter vers le milieu intra-utérin à tout moment de la grossesse [190]. D'ailleurs, le placenta n'est pas un milieu stérile, car il est naturellement colonisé par de nombreux agents infectieux, mais pas toujours pathogènes (microbiome placentaire) [241]. En particulier, en cas d'infection VPH cervico-vaginale, l'ascension vers le placenta serait facilitée par l'altération de la formation et de la composition du bouchon muqueux cervical qui, normalement, constitue la barrière anatomique et immunologique pendant la grossesse [201].

Les facteurs favorisant cette ascension du VPH vers le milieu intra-utérin n'ont pas été assez étudiés. Comme attendu, nos résultats ont montré que le risque d'infection VPH placentaire était significativement deux fois plus fréquent en présence des marqueurs d'une réponse immunitaire altérée (anomalies cervicales, infection multiple au VPH et persistance du même génotype de VPH). Par contre, les déterminants de l'exposition au VPH (les facteurs socioéconomiques et les habitudes de vie) n'étaient pas associés à l'infection VPH placentaire. Ceci est cohérent avec notre population à l'étude constituée exclusivement de femmes enceintes qui avaient déjà une infection génitale au VPH au moment du recrutement. Nos résultats sont similaires aux rares études qui ont évalué les facteurs de risque de l'infection VPH dans le placenta [176, 177, 191, 193]. À l'instar de ces études précédentes, nos résultats n'ont pas révélé de risque significatif de VPH placentaire associé à l'âge, à l'éducation, au tabagisme ou au statut relationnel [176, 193]. En effet, ces facteurs socioéconomiques ou comportementaux déterminent davantage l'exposition au VPH que la transmission du VPH [64]. Ce qui laisse penser qu'une fois la femme infectée au niveau cervico-vaginal (c'est-à-dire son placenta est exposé au VPH), les facteurs affectant la susceptibilité déterminent la transmission du VPH au placenta. En effet, les anomalies cytologiques pendant la grossesse ont été associées à l'infection VPH dans notre étude (aOR 1,92; IC 95% 1,14-3,24)

tout comme la coinfection des VPH au 1^{er} trimestre (aOR 2,56; IC 95% 1,52-3,83) et la persistance des VPH-16/18 (aOR 4,55; IC 95% 2,40-8,66) et des autres HR-VPH pendant la grossesse (aOR 2,31; IC 95% 1,20-4,45). Des résultats similaires ont été trouvés par des études précédentes. En effet, Sarkola et coll. (2008), en Finlande, ont montré que la présence d'anomalies cervicales de type ASCUS ou plus graves augmente de cinq fois la fréquence de l'infection VPH placentaire (OR brut 5,3; IC 95% 1.63-17.35) [177]. De même Rombaldi et al., au Brésil a rapporté un risque d'infection VPH placentaire deux fois plus élevé, mais non significatif, associé à l'infection VPH cervico-vaginale multiple (Test exact de Fischer, $p=0,323$) [193]. Néanmoins, contrairement à notre étude, aucune de ces deux études précédentes n'était ajustée pour les autres facteurs de risque ni pour la corrélation entre les différents génotypes dans un même placenta.

Ces facteurs de risque de l'infection VPH placentaire peuvent être considérés comme des marqueurs d'une réponse immunitaire qui n'arrive pas à éliminer l'infection VPH cervico-vaginale [195]. D'ailleurs, le déficit immunitaire dû au VIH a été significativement associé à l'infection VPH placentaire dans deux études précédentes [191, 193].

6.4 Forces : Articles 3 et 4

Les forces de cette thèse, au regard des articles 3 et 4, consistent en son devis de cohorte prospective et aux stratégies d'analyse.

6.4.1 Devis prospectif

La cohorte prospective a permis de mesurer l'infection VPH en cours de grossesse, ce qui a plusieurs avantages du point de vue méthodologique et de la validité interne. Ce devis a rendu possible la détection longitudinale de l'exposition au VPH dans la réalisation du second objectif de cette thèse (article 3). Cela a un triple avantage : 1) assurer que l'exposition précède l'issue, 2) mesurer l'exposition pendant la grossesse (période représentative de la fenêtre « à risque »), et 3) évaluer l'effet de la persistance du VPH pendant la grossesse et dans le placenta.

Nous n'avons relevé dans la littérature que trois études précédentes qui ont mesuré l'exposition au VPH à l'aide d'un test VPH pendant la grossesse [11, 229, 232]. La majorité des études précédentes ont considéré le diagnostic de lésions cervicales ou génitales à la place d'une infection VPH cervico-vaginale. Parfois, l'exposition au VPH cervico-vaginale a été définie longtemps avant la grossesse ou après l'accouchement [44]. La fenêtre d'exposition qui est la période exacte à laquelle l'exposition exerce son effet délétère n'est pas toujours bien établie [242]. Cependant, sur base des études expérimentales, il est

très probable que la grossesse constitue la fenêtre d'exposition de l'infection VPH en cas d'accouchement prématuré [25, 29].

La détection répétée du VPH pendant la grossesse se prête bien à la nature de l'infection VPH. En effet, comme vu précédemment, le VPH cervico-vaginal est naturellement une infection transitoire. Son évolution peut passer par l'une des séquences suivantes : infection-élimination-réinfection ou infection-latence-réactivation [85]. De plus, il faut interpréter avec prudence les résultats des tests VPH isolés dans le temps. Car, un test unique négatif ne signifie pas toujours une absence d'infection, mais peut être une infection latente. D'autre part, un test unique positif n'indique pas toujours une infection, mais peut être un dépôt de cellules infectées provenant d'un partenaire sexuel. Dans ce cas où l'exposition est peu reproductible dans le temps, le fait d'avoir plusieurs mesures nous a permis d'avoir une représentation plus précise de l'exposition au VPH pendant la grossesse.

Le devis prospectif a également permis de mieux mesurer les caractéristiques des participantes qui peuvent changer pendant la grossesse. C'est le cas du tabagisme et de la consommation d'alcool. Sur 53 participantes qui fumaient au 1^{er} trimestre, 22 (41,5%) ont arrêté après la première visite et 31 (58,5%) fumaient encore à l'accouchement.

6.4.2 Stratégies d'analyse (article 3)

Dans cette section nous décrivons les stratégies d'analyse que nous avons adoptées en réponse aux limites méthodologiques relevées dans les études précédentes grâce à notre revue systématique. Cette section discute aussi des analyses de sensibilité sur les différentes stratégies d'analyse.

6.4.2.1 Capturer l'effet de l'infection VPH pendant la grossesse

Pour le deuxième objectif (article 3), la structure de la relation étudiée se présentait sous forme d'une exposition variante avec le temps (infection VPH pendant la grossesse) et une issue invariante (accouchement prématuré). Les méthodes d'analyse de ce type de données ne relèvent pas du domaine de la régression logistique standard (où les variables indépendantes et la variable dépendante sont transversales) ni des modèles d'équations d'estimation généralisées (où les variables indépendantes sont transversales ou longitudinales, mais la variable dépendante est longitudinale) [243].

Afin de capturer l'effet d'une exposition variante avec le temps (infection VPH pendant la grossesse) et une issue invariante (accouchement prématuré), nous avons estimé des modèles de régression logistique à chaque visite [243]. C'est l'approche que nous avons appliquée dans l'analyse de

l'association entre l'infection VPH globale au 1^{er} trimestre, groupes de génotypes de VPH au 1^{er} trimestre ou l'infection VPH globale dans le placenta et l'accouchement prématuré. Cette méthode repose sur deux hypothèses: 1) l'exposition (infection VPH vaginale) à un trimestre donné de grossesse est supposée être représentative de toute la durée de la grossesse et 2) l'effet de l'exposition (infection VPH vaginale) à un trimestre donné est supposé rester le même tout au long de la grossesse [243]. Nous présumons que ces suppositions seraient beaucoup plus vraisemblables pour l'infection par les VPH16/18 que pour l'infection VPH globale. En effet, plusieurs évidences s'accordent sur le fait que les VPH16/18 persistent beaucoup plus longtemps que les autres génotypes [65].

Cependant, afin de bien saisir le lien entre le VPH et l'accouchement prématuré, l'analyse a été faite en proposant d'autres définitions de l'exposition VPH soit la persistance pendant la grossesse des groupes de génotypes VPH. Cela nous a permis d'évaluer l'effet pendant la grossesse (fenêtre d'exposition) des groupes de génotypes des VPH sur le risque d'accouchement prématuré. Aucune des études précédentes recensées par notre revue systématique n'avait pris en considération la persistance des VPH dans la relation entre l'infection VPH et l'accouchement prématuré [44].

6.4.2.2 Contrôle pour les facteurs de confusion

Pour l'analyse de l'association entre l'infection VPH et l'accouchement prématuré (article 3), plusieurs facteurs potentiels de confusion étaient attendus avec un faible nombre de cas d'accouchement prématuré. D'une part, la prévalence de l'accouchement prématuré est relativement faible. En effet, la prévalence de l'accouchement prématuré au Canada et au Québec était estimée respectivement à 6,3% (IC 95% 6,2-6,4%) en 2014 (naissances uniques) [155] et 7% (IC 95% 6,8-7,2%) en 2016 (toutes les naissances) [160]. D'autre part, l'infection VPH et l'accouchement prématuré ont en commun plusieurs facteurs de risque qu'il faut considérer pour estimer de manière valide leur relation [104, 157, 167]. Par conséquent, notre base de données contenait un faible rapport (5,5) entre le nombre d'accouchements prématurés (n=55) et les variables sélectionnées comme facteurs potentiels de confusion (n=10). Il a été montré que lorsque ce rapport est inférieur à sept, la régression logistique multivariée produit des estimés biaisés et imprécis [213]. Le recours à un ajustement par l'IPTW du score de propension de l'infection VPH nous a permis d'avoir des résultats non seulement plus valides, mais aussi plus précis [213].

6.4.2.3 Analyse en sous-groupes

Nous avons effectué trois analyses stratifiées afin d'évaluer si l'effet de la persistance des VPH16/18 sur l'accouchement prématuré variait dans les strates des principaux facteurs de risque de l'accouchement

prématuré (antécédent d'accouchement prématuré [167] et le traitement cervical [169]) ou le facteur de risque de l'infection VPH et de l'accouchement (le tabagisme) [132, 167].

D'abord, l'antécédent d'accouchement prématuré est connu comme un fort facteur de risque de l'accouchement prématuré subséquent [167]. Cependant, un nombre croissant de preuves s'accorde sur le fait que l'antécédent d'accouchement prématuré en soi n'est pas la cause de l'accouchement prématuré subséquent [157]. La récurrence de l'accouchement prématuré serait davantage un marqueur d'une situation pathologique intermittente ou des facteurs de risque chroniques [157]. D'une part, le profil génétique, épigénétique ou les infections intra-utérines récurrentes ou chroniques peuvent expliquer l'accouchement prématuré subséquent [157]. D'autre part, les pathologies, qui peuvent indiquer un accouchement prématuré, telles que le diabète, l'hypertension ou l'obésité ont tendance à persister entre les grossesses [157]. Ces facteurs de risque récurrents ou chroniques connus et inconnus seraient difficiles à ajuster. Par conséquent, nous avons créé une variable catégorique à trois niveaux (multipares sans antécédent d'accouchement prématuré, multipares avec antécédent d'accouchement prématuré et nullipares) afin d'évaluer l'effet de l'accouchement prématuré antérieur.

De plus les femmes atteintes de lésions préneoplasiques qui ont été traitées ont un risque plus élevé d'accouchement prématuré [169]. En effet, la perte de tissu à la suite du traitement cervical entraînerait un raccourcissement et un affaiblissement du col de l'utérus. Cela entraîne un dysfonctionnement du col utérin qui conduit à un accouchement prématuré lors d'une grossesse ultérieure [169, 244]. Il est alors possible que l'effet de l'infection VPH actuelle sur le risque d'accouchement prématuré puisse être modifié par le traitement cervical précédent. Nous avons alors estimé le risque d'accouchement prématuré lié à l'infection VPH en fonction de l'absence ou présence d'antécédent de traitement cervical. Par ailleurs, d'autres questions sur la relation entre l'infection VPH actuelle et l'antécédent de traitement persistent : 1) l'antécédent de traitement cervical modifie-t-il l'effet de l'infection VPH actuelle sur l'accouchement prématuré ? ou 2) l'effet de l'infection VPH actuelle sur l'accouchement prématuré passe-t-il par l'antécédent de traitement cervical ? Nous avons évalué ces possibilités en analyses supplémentaires. Il ressort de ces analyses que 96,7% de l'effet total de la persistance de l'infection HR-VPH16/18 sur le risque de l'accouchement prématuré serait direct. D'autre part, les femmes enceintes avec une infection HR-VPH16/18 persistante, mais sans antécédent de traitement cervical, ont un risque élevé d'accouchement prématuré (aOR 3,47; IC 95 1,27-9,46). Le traitement cervical antérieur semble augmenter encore ce risque (aOR 5,69; IC 95 1,06-30,5). Cependant, probablement en raison du petit nombre d'événements dans les strates, la signification de cette

modification d'effet n'a pas été atteinte (excès du risque relatif dû à l'interaction-RERI 1,83; IC 95% (-8,22-11,88), $p=0,721$) (voir analyses de sensibilité, en annexe).

Enfin, le tabagisme a été associé à l'accouchement prématuré [167]. Cependant, il faut noter que le tabagisme serait plus associé à l'accouchement prématuré induit (à cause du retard de croissance intra-utérine) qu'à l'accouchement prématuré spontané [157]. En plus, le tabagisme a été associé à l'infection VPH cervico-vaginale [130, 131]. Cependant, d'autres auteurs ont trouvé que le tabagisme serait plutôt un facteur de risque de la persistance du VPH qu'un facteur de risque de l'infection VPH [69]. Afin de saisir l'effet du tabagisme, nous avons aussi stratifié l'analyse entre les fumeuses et les non-fumeuses pendant la grossesse.

Dans toutes ces analyses stratifiées, nous avons considéré l'exposition en tant que la persistance ou non des VPH-16/18. Ceci est fondé sur les résultats des analyses primaires qui avaient montré une forte association entre la persistance des VPH-16/18 et l'accouchement prématuré. L'ajustement a été assuré par la pondération à l'aide de l'IPTW du score de propension de l'infection VPH globale au 1^{er} trimestre en excluant du score les variables pour lesquelles il y a eu stratification.

6.4.2.4 Comparaison de la régression logistique avec la régression log-binomiale

L'analyse de sensibilité qui a été faite pour comparer les résultats obtenus avec la régression log-binomiale avec ceux obtenus par régression logistique ont montré des risques relatifs similaires (tableau 12, en annexe). Tel qu'attendu, les ratios de prévalence estimés avec la régression log-binomiale étaient légèrement plus faibles que les ratios de cotes de prévalence obtenus par régression logistique, mais dans l'ensemble les résultats étaient similaires et arrivaient aux mêmes conclusions.

6.4.2.5 Imputation des données manquantes

L'imputation multiple a produit des résultats similaires à ceux obtenus après une imputation par le mode/moyenne (tableaux 13a et 13b, en annexe). Ceci est dû au fait que pour la plupart des variables les valeurs manquantes sont rares (tableau 10, en annexe). En plus, globalement les observations avec au moins une variable ayant une valeur manquante sont relativement peu nombreuses (12,6%). Dans ce cas où le pourcentage des valeurs manquantes est autour de 10% de l'ensemble des données, l'imputation multiple produit des résultats similaires à l'imputation simple [245].

6.4.3 Stratégies d'analyse (article 4)

6.4.3.1 Prise en compte de la corrélation entre les génotypes de VPH

Dans l'analyse du troisième objectif (article 4), nous avons considéré chaque placenta comme une grappe où peuvent se retrouver plusieurs génotypes (entre un et 36 génotypes). Contrairement aux études précédentes, nous avons considéré que dans chaque placenta, la détection des génotypes de VPH est corrélée. Ignorer cette corrélation aurait produit des estimés erronés et imprécis. Deux principaux types de modèles de régression ont été proposés pour tenir compte de ce type de données où la variable dépendante est un regroupement ou grappe d'issues corrélées (*clustered binary outcome*) [221, 222] : 1) le modèle de régression à effets mixtes (Mixed-effects models) qui estime le changement de risque qui se produirait chez une femme si l'exposition aux facteurs de risque changeait (c'est-à-dire l'effet spécifique à la participante) et 2) les modèles de régression basés sur les équations d'estimation généralisées (*Generalized estimating equations* (GEE)) qui estime le risque relatif moyen entre deux groupes de femmes ayant des différents niveaux d'exposition aux facteurs de risque (c'est-à-dire l'effet moyen de la population) [221, 222]. Les résultats du modèle à effets mixtes s'interprètent au niveau individuel et sont utiles dans un contexte clinique. Nous avons alors opté pour le modèle GEE dont l'interprétation des estimés se prête bien au domaine de la santé publique en général et de l'épidémiologie en particulier et permet de faire l'inférence sur la population d'où provient la population à l'étude [221, 222].

L'analyse de sensibilité a montré des résultats similaires entre la régression logistique (où la variable dépendante est la présence ou non de n'importe quel génotype de VPH dans le placenta) et le modèle GEE (où la variable dépendante est un regroupement d'issues corrélées: la présence ou non de génotype VPH spécifique dans le placenta). En dépit de la magnitude des odds ratio qui changeaient, les facteurs qui ressortaient comme déterminants étaient les mêmes (tableau 14, en annexe).

6.4.3.2 Choix des variables

Pour le quatrième article, le but de l'analyse statistique était de trouver un modèle descriptif de l'association entre les différentes caractéristiques maternelles et l'infection VPH placentaire. À cette fin, la méthodologie adoptée a permis d'abord d'établir d'abord une liste de variables candidates sur la base des connaissances théoriques sur les facteurs de risque de transmission et de susceptibilité de l'infection VPH. À partir de cette liste des variables candidates, nous avons sélectionné dans le modèle multivarié toutes les variables significatives à un seuil de signification de 0,25. Ce seuil de signification élevé par rapport au seuil habituel de 0,05 a permis à la fois de ne pas exclure les facteurs importants

théoriquement, mais statistiquement moins associés à l'infection VPH placentaire et de ne pas inclure des facteurs faibles théoriquement, mais statistiquement plus associés au VPH placentaire [246].

6.4.3.3 Imputation des données manquantes

Les valeurs manquantes étaient rares (tableau 11, en annexe) et globalement les observations avec au moins une variable ayant une valeur manquante étaient relativement peu nombreuses (15,1%). La stratégie d'analyse (backward elimination) a abouti, après imputation multiple, à un modèle final contenant les mêmes variables que le modèle obtenu à la suite de l'imputation par le mode ou la moyenne. Dans les deux cas, les odds ratio étaient exactement les mêmes, car les variables dans le modèle final n'avaient pas de valeurs manquantes (âge, ethnie, groupes génotypes au 1^{er} et 3^e trimestre et le nombre de génotypes VPH au 1^{er} trimestre) ou avaient très peu de valeurs manquantes (infection génitale ou urinaire et cytologie anormale) (tableaux 13c et 13d, en annexe).

6.5 Limites : Articles 3 et 4

Cette section discute de la possibilité des biais et de la confusion et de leur impact sur la validité interne de nos résultats et sur leur généralisabilité (validité externe).

6.5.1 Validité interne

6.5.1.1 Biais d'information

Dans nos données, le biais d'information serait consécutif à une collecte erronée de l'information sur l'infection VPH, l'accouchement prématuré et les autres variables.

6.5.1.1.1 La détection des VPH pendant la grossesse

Comme vu précédemment, l'infection VPH cervico-vaginale est naturellement transitoire [85]. Bien que la majorité (80-90%) des infections incidentes disparaissent dans environ deux ans, d'autres entrent en latence et peuvent se réactiver plus tard [2, 85]. En plus, une réinfection est possible, car la première infection, bien qu'éliminée, ne procure pas (ou peu) d'immunité [85]. En particulier, en cas d'infection latente, le VPH reste dans les cellules souches de la couche basale de la muqueuse génitale [85]. Dans ce cas, les frottis, qui en général, ne prélèvent que les cellules exfoliatives en surface de la muqueuse, peuvent donner un résultat faussement négatif [85]. Cette limite dans la détection serait réduite si le test était répété plus tard dans le temps. En effet, une infection latente peut se réactiver à la suite d'un stimulus physique (microlésions) ou hormonal [85]. Dans cette thèse, le test VPH n'a pas été répété si le premier

test VPH au recrutement était négatif. De ce fait, l'association entre l'infection au 1^{er} trimestre et l'accouchement prématuré serait biaisée si l'erreur de détection due à une infection latente au 1^{er} trimestre était dépendante de l'âge gestationnel à l'accouchement [247]. Cependant, cette dépendance est très peu probable. Même en cas d'erreur de détection, il est très probable que celle-ci serait aléatoire par rapport à l'accouchement prématuré. Ce qui induirait une erreur de classification non différentielle de l'infection VPH au 1^{er} trimestre, conduisant le plus probablement à une sous-estimation de l'association entre l'infection VPH au 1^{er} trimestre et l'accouchement prématuré.

La validité analytique (sensibilité et spécificité) de la technique utilisée pour identifier les génotypes de VPH peut aussi être source de biais d'information. Dans cette thèse, les VPH ont été identifiés grâce au test *Linear Array HPV genotyping (Roche Molecular Systems)*. Ce test a montré une excellente concordance avec d'autres méthodes dans la détection des VPH (coefficient kappa variant entre 0,82 (InnoLipa) et 0,97 (Amplicor)) [82, 248]. Le *Linear Array*, fait partie des tests basés sur la technique dite *Nucleic Acid Amplification Technology (NAAT)* qui sont très sensibles et peuvent détecter entre 1 à 10 copies de l'ADN viral par test [80]. En plus, les échantillons invalides (c'est-à-dire à la fois β -globine et VPH négatifs) ont été jugés inadéquats et ont été exclus des analyses. Étant donné la performance analytique élevée du test *Linear Array*, l'erreur de détection est peu probable, au pire elle serait non différentielle.

6.5.1.1.2 La détection des VPH dans le placenta

Lors de la collecte des prélèvements du placenta, nous avons respecté une procédure standardisée afin de minimiser la contamination par les cellules d'origine maternelle lors de la délivrance du placenta (voir annexe 5). En plus, nous avons non seulement prélevé les deux faces du placenta, mais aussi leurs zones centrale et périphérique. Bien que la contamination soit inévitable, nous avons détecté les VPH sous la membrane amniotique (10,5%) et dans les biopsies des villosités placentaires (7.1%). Ces proportions sont similaires à celles des études précédentes ayant localisé les VPH dans les cellules trophoblastiques [176, 177]. Dans l'ensemble, cela indique que la prévalence placentaire que nous avons obtenue représente très probablement la totalité et la véritable infection VPH placentaire. Dans le pire des cas où il y aurait contamination, celle-ci serait indépendante de l'accouchement prématuré (article 3) et des facteurs de risque potentiels de l'infection placentaire (article 4).

L'analyse par génotypes de VPH dans le placenta n'a pas été possible d'analyser en lien avec l'accouchement prématuré, car le nombre d'infections au placenta n'était pas assez grand (n=91).

6.5.1.1.3 Les mesures des caractéristiques maternelles

Les caractéristiques sociodémographiques et comportementales ont été collectées par un questionnaire autoadministré au recrutement et à l'accouchement (participantes VPH positive au recrutement). À cause de la désirabilité sociale, certains aspects socialement sensibles peuvent être sous-estimés. C'est le cas par exemple de l'activité sexuelle (nombre de partenaires sexuels), du tabagisme et de la consommation d'alcool pendant la grossesse. L'importance de l'erreur de classification induite par la désirabilité sociale est difficile à quantifier. En particulier, l'impact de la désirabilité sociale sur le tabagisme pendant la grossesse a été évalué dans une étude canadienne (*MIREC Study*) dont la population est similaire à la nôtre (femme enceinte recrutée entre 6-14 semaines) [249]. En dosant la cotinine plasmatique, cette étude a montré que 15% des femmes qui avaient déclaré être des non-fumeuses étaient en réalité des fumeuses ou exposées au tabagisme secondaire (sensibilité de l'autodéclaration 85% et spécificité de 99,5%) [249]. Cependant, on présume que le caractère autoadministré (sans qu'un professionnel pose les questions) et l'anonymat des questionnaires auraient amélioré l'exactitude des réponses [250].

Par ailleurs, les données sur les conditions pathologiques liées à la grossesse et l'information sur le déroulement de l'accouchement ont été extraites du dossier médical. Par la même occasion, nous avons validé certaines informations rapportées par la participante qui sont sujettes à une erreur de rappel (antécédent d'accouchement prématuré, de diagnostic d'anomalies cervicales et de traitement cervical).

Dans l'ensemble, s'il y a eu une erreur de mesure sur les caractéristiques maternelles, celle-ci serait non-différentielle. Cela pourrait avoir comme conséquence une confusion résiduelle dans nos mesures d'association, étant donné que ces caractéristiques maternelles ont été considérées comme des facteurs potentiels de confusion. En effet, en cas d'erreur de mesure sur le facteur de confusion, la mesure d'association serait biaisée vers le sens de la confusion créée par ce même facteur de confusion [251]. Par contre, si on suppose que les femmes qui ont sous-déclaré les variables aux aspects sensibles telles que le tabagisme ou l'alcool l'ont fait indépendamment de l'infection VPH et de l'accouchement prématuré (erreur de mesure non différentielle). Il en résulterait une confusion résiduelle, qui aurait probablement comme effet la sous-estimation de la vraie valeur [251]. Certaines des caractéristiques maternelles ont été définies comme des variables à trois catégories: consommation d'alcool (article 3) et tabagisme (article 4). On suppose que l'erreur de classification de ces variables reste unidirectionnelle (c.-à-d. la sous-déclaration) et non différentielle par rapport à l'infection VPH et à l'accouchement prématuré. Dans ce cas, l'effet de la confusion résiduelle reste la sous-estimation de l'association entre l'infection VPH et l'accouchement prématuré [252].

6.5.1.1.4 La mesure de l'âge gestationnel

L'âge gestationnel à l'accouchement a été relevé dans les dossiers d'accouchement. Les médecins accoucheurs utilisent l'échographie au premier trimestre pour confirmer l'âge gestationnel obtenu selon la date des dernières menstruations. En cas de différence, l'âge gestationnel par échographie du premier trimestre est retenu. De ce fait, l'erreur sur l'âge gestationnel viendrait d'une estimation erronée de l'âge gestationnel par l'échographie du 1^{er} trimestre. La mesure de la distance entre le vertex et le coccyx (également appelé longueur tête-croupe) au 1^{er} trimestre (avant 14 semaines) permet de déterminer l'âge gestationnel avec une précision de moins de cinq jours autour du jour de la conception dans 95% des cas [253]. Dans notre cas, les participantes ont fait leur première visite prénatale entre 6-14 semaines de gestation. À part les variations aléatoires qui seraient dues à l'examineur, nos mesures de l'âge gestationnel ont été faites à un moment de la grossesse où l'échographie donne des mesures plus précises. En effet, selon la Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada, pour plus de précision, l'échographie est recommandée entre 7-12 semaines de gestation [254]. Une erreur sur l'âge gestationnel serait alors peu probable dans notre étude.

En résumé, grâce aux stratégies prises a priori pour optimiser l'exactitude des données, l'erreur de mesure est réduite ou peu probable dans la plupart des variables. Dans le peu de cas où cette erreur serait présente dans nos variables binaires, celle-ci serait non différentielle en fonction de l'infection VPH et l'accouchement prématuré (article 3) ou entre les différentes caractéristiques maternelles et l'infection placentaire (article 4) et ainsi pourrait induire fort probablement une sous-estimation de nos mesures d'association vers la valeur nulle. Néanmoins, nos résultats ont montré que plusieurs estimés étaient très éloignés de la valeur nulle; ce qui, au pire, serait fort probablement sous-estimé.

6.5.1.2 Biais de sélection

Dans notre étude, le biais de sélection aurait pu survenir à trois niveaux. D'abord, au moment de la constitution de la population source (c'est-à-dire l'ensemble de femmes qui se sont présentées en consultation prénatale dans les centres participants pendant la période d'étude de 2010-2016) à partir de la population cible (c'est-à-dire la population hypothétique d'où proviennent les femmes de la population source). Ensuite, au moment de l'approche des femmes éligibles (âgées d'au moins 18 ans et enceintes entre 6 et 14 semaines de gestation) à partir de la population source. Enfin, au moment de la participation dans la population à l'étude à partir de la population éligible ou de la perte au suivi à partir de la population à l'étude. Cependant, dans ces trois cas, il y aura un biais de sélection seulement si la formation de la

population source, l'approche des femmes éligibles, la participation ou le maintien dans la population à l'étude étaient sélectifs en fonction des catégories de l'exposition et de l'issue [247].

6.5.1.2.1 La population source dans des centres de soins spécialisés

Un biais de sélection peut survenir lors de la constitution de la population source à partir de la population cible. En effet, parmi la clientèle des centres spécialisés en soins obstétricaux figurent les grossesses à risque élevé (GARE). Une GARE est toute grossesse où la santé de la mère ou le fœtus est en danger à cause d'une condition préexistante avant la grossesse ou d'une complication médicale diagnostiquée pendant la grossesse [255]. Ces conditions médicales telles que l'hypertension ou l'antécédent d'accouchement prématuré sont fortement associées à l'accouchement prématuré [167]. La proportion des accouchements prématurés dans un centre spécialisé peut être plus importante que dans un centre non spécialisé en soins obstétricaux. Par exemple, 18,6% (638/3434) des accouchements en 2018-2019 étaient des prématurés au CHU Sainte Justine [208]. Par contre, pendant la même période, la part des naissances prématurés sur l'ensemble des accouchements était de 5,4% (141/2619) au CHUM [208].

Nous avons analysé le fait de réaliser notre étude dans un des centres spécialisés en soins obstétricaux à l'aide d'une des approches structurales proposée par Greenland et al., sous forme d'un DAG de type *M-diagram* (figure 9) [256].

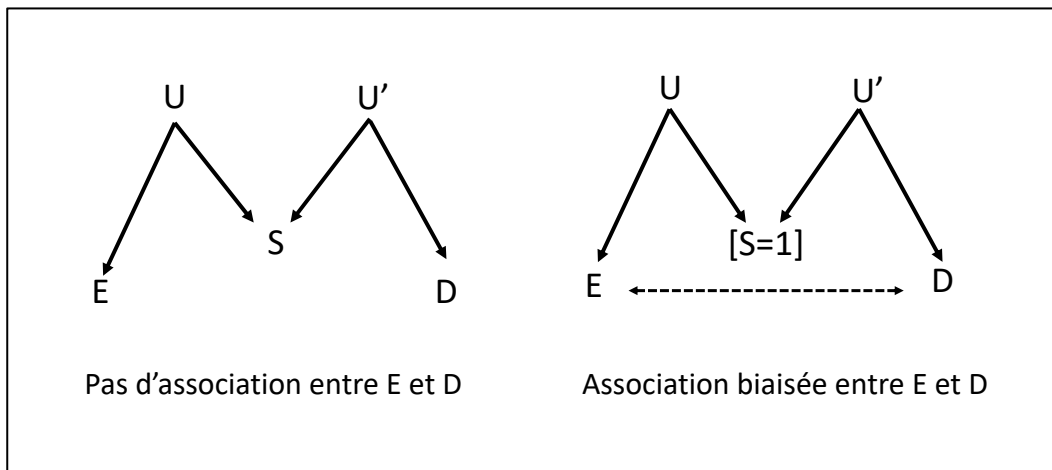


Figure 9. Structure biais de sélection (M-bias)

Ce biais de sélection de type collision (*collider bias*) apparaît lorsque la probabilité de se trouver dans la population source, et par conséquent dans la population à l'étude (variable sélection: S) dépend de deux variables, souvent non mesurées (U et U'). De ces deux variables U et U', l'une est associée à l'exposition (variable E) et l'autre à l'issue (variable D), mais sont indépendantes l'une par rapport à l'autre

[256]. Dans notre cas (figure 10) on peut supposer que les GARE (variable U) ont plus de chance de se trouver dans la population source (variable S) et de se terminer par un accouchement prématuré (variable D). D'autre part, pour que ce biais se réalise, il doit exister des facteurs de risque (variable U') de l'infection VPH (variable E), non liés à l'accouchement prématuré, qui prédisposent les femmes enceintes à se trouver dans la clientèle des centres de soins spécialisés (variable S). Cependant, à notre connaissance, la plupart des facteurs de risque de l'infection VPH ne remplissent pas les conditions susmentionnées d'une variable de type U. En effet, d'une part, les facteurs de risque de l'infection VPH sont aussi des facteurs de risque de l'accouchement prématuré (voir chapitre 2). D'autre part, les facteurs de risque de l'infection VPH, mais qui ne sont pas associés à l'accouchement prématuré (par exemple nombre de partenaires), ne prédisposent pas forcément à se retrouver dans la clientèle d'un centre spécialisé en soins obstétricaux. En outre, nous avons ajusté pour les conditions pathologiques qui constituent une GARE (les troubles hypertensifs liés à la grossesse, le diabète gestationnel et les antécédents d'accouchement prématuré). Cela aurait bloqué l'association entre la restriction de l'étude dans un centre spécialisé et l'accouchement prématuré et par conséquent réduire le biais de sélection [256, 257].

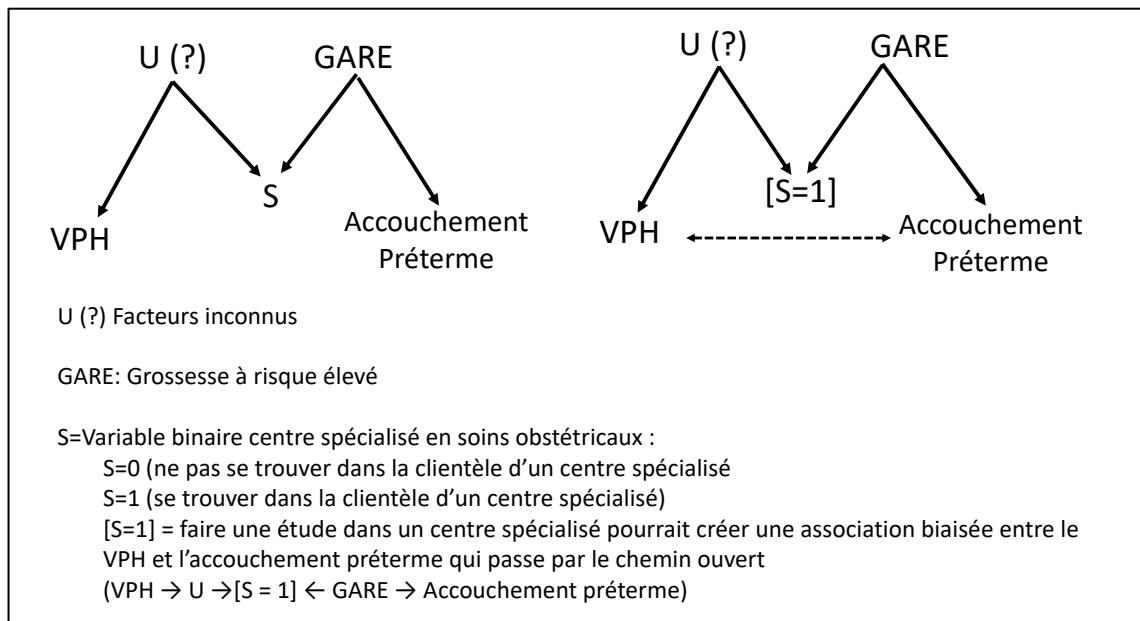


Figure 10. Biais de sélection (étude dans un centre de soins spécialisés)

Une forme simplifiée du biais de collision est représentée par la figure 11 où la chance de se trouver dans la population source (variable S) dépend de l'infection VPH (variable E) et de l'accouchement prématuré (variable). Là aussi, il est très peu probable qu'une femme enceinte se trouve dans un centre de soins spécialisés seulement à cause l'infection VPH. Le biais de sélection (de type collision ou *M-bias*)

est alors peu probable et par conséquent réaliser notre étude dans un centre spécialisé ne constitue pas une menace à la validité interne.

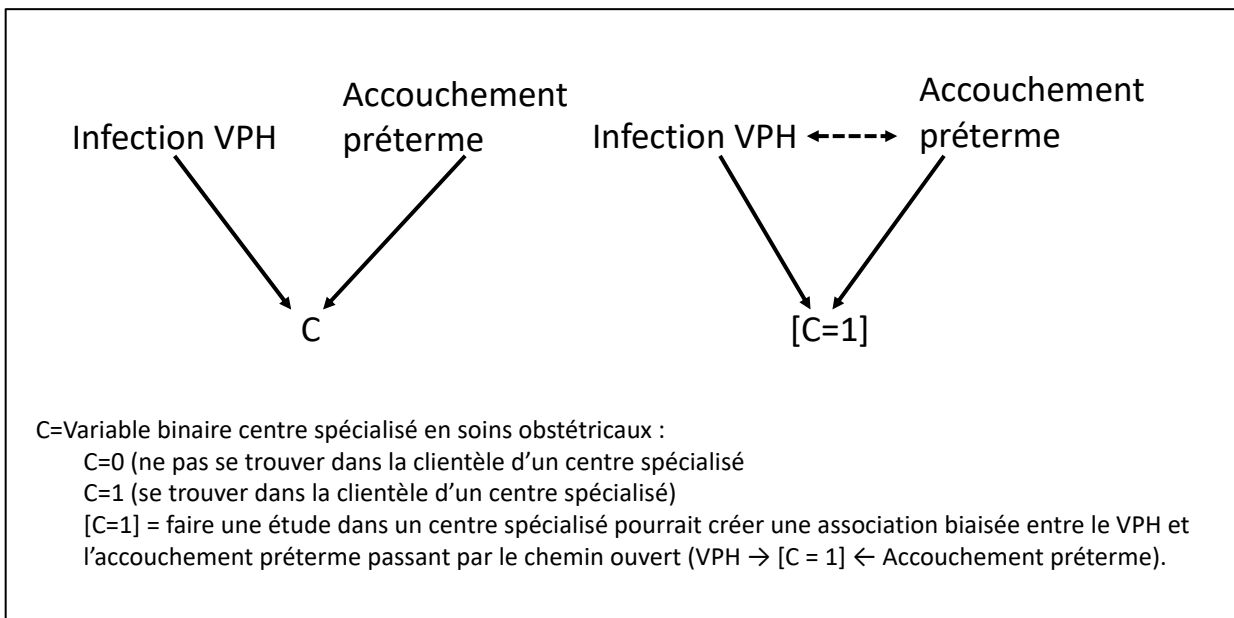


Figure 11. Biais de sélection (collider bias)

6.5.1.2.2 Approche des femmes éligibles

Au total 1302 femmes ont été approchées pendant la durée de l'étude. Cependant la taille de la population source n'étant pas connue, le nombre de femmes éligibles qui n'ont pas été approchées reste inconnu. La taille de la population source peut être assimilable au nombre de femmes ayant accouché dans les centres participants pendant la période d'étude. Par exemple, pendant la seconde phase de l'étude (2015-2016), le nombre d'accouchements était de 6085 dans les deux principaux sites participants (CHU-SJ et CHUM) [258, 259]. Pendant la même période (2015-2016) et dans les deux sites (CHU-SJ et CHUM) 1045 femmes enceintes ont été approchées. Ainsi, approximativement 83% ((6085-1045) /6085) des femmes de la population source n'ont pas été approchées. Cependant, le nombre réel de femmes éligibles non approchées serait en dessous de cette estimation (83%). En effet, toutes les femmes en consultation prénatale ne remplissaient pas les critères d'éligibilité. Parmi celles qui n'étaient pas éligibles à participer il y avait probablement des femmes qui ne prévoyaient pas accoucher dans les hôpitaux participants ou celles qui n'avaient pas l'âge gestationnel requis pour être recruté. En fait, avant de demander aux femmes de participer, le personnel de recherche faisait d'abord un tri dans la liste des rendez-vous sur la base de l'âge (18-30 ans) et l'âge gestationnel (8-14 semaines en phase pilote et 6-14 semaines en seconde phase). Plusieurs consultations prénatales se passaient en même temps dans différentes salles. Par la suite, les

femmes étaient approchées au hasard parmi les femmes éligibles. On peut estimer que les femmes éligibles approchées constituaient un ensemble aléatoire de toutes les femmes éligibles dans la population source. De ce fait, il est peu probable que l'approche des femmes éligibles parmi les femmes en consultation prénatale ait été une source de biais de sélection.

6.5.1.2.3 La participation dans la population à l'étude

La participation dans la population à l'étude est définie par rapport à la population source. Il y aurait un biais de sélection si l'acceptation de participer dans l'étude à partir de la population source dépendait, à la fois, de l'infection VPH et de l'accouchement prématuré (article 3) ou des caractéristiques maternelles et de l'infection VPH placentaire (article 4). Cependant, il serait difficile d'imaginer comment la participation aurait été influencée par l'issue alors que celle-ci n'était pas encore connue au moment du recrutement. Dans ce cas, seules l'exposition et les caractéristiques maternelles associées à l'issue pourraient avoir influencé la participation (figure 12). Cependant, ni le statut VPH ni les facteurs de risque de l'infection VPH placentaire n'étaient connus au moment du recrutement. Il est alors peu probable que l'exposition n'ait influencé la participation dans la population à l'étude de l'article 3 ni celle de l'article 4. Il reste alors à évaluer l'existence de caractéristiques maternelles favorisant la participation tout en étant des facteurs de risque de l'accouchement prématuré ou de l'infection VPH placentaire. Cette évaluation se ferait en comparant les participantes et les non-participantes selon leurs caractéristiques maternelles pouvant influencer la participation et susceptibles d'être associées à l'issue [257].

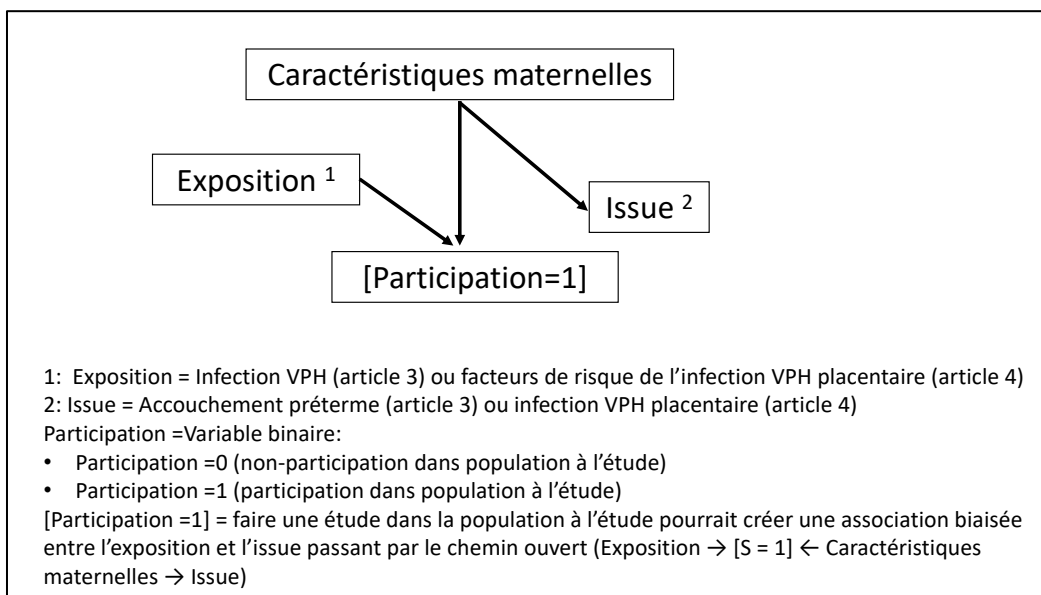


Figure 12. Biais de sélection suite à la participation sélective

La participation à notre population à l'étude était volontaire à condition de signer un consentement et de parler le français ou l'anglais. Particulièrement dans notre cohorte, la prise d'engagement relativement aux visites pré et postnatales aurait influencé la participation. Nous avons trouvé que près de deux tiers des femmes (69,3% ; 174/251) qui ont refusé de participer ont évoqué un motif relatif à l'investissement dans les visites de cohorte. Seules 6 femmes sur les 1302 n'ont pas participé à cause de la langue (tableau 5, en annexe). Pour estimer la possibilité d'un biais de sélection, il aurait fallu avoir des données sur les caractéristiques maternelles de toutes les femmes de la population source. Ce qui aurait permis la comparaison des caractéristiques susceptibles d'être associées à la fois à la participation et à l'issue entre les participantes et non participantes. Cependant, à la suite des considérations éthiques, à part l'âge maternel, nous n'avions aucune autre donnée sur les femmes qui ont décliné la participation. La moyenne d'âge n'était pas statistiquement différente ($p=0.01$, Test t de Student) entre les participantes ($31,3\pm 4,6$) et les non-participantes ($30,4\pm 5,2$).

Dans une étude de cohorte comme la nôtre qui demande plus de temps investi dans les visites de suivi, les femmes d'un niveau statut socioéconomique élevé seraient surreprésentées [260]. Cette participation sélective due au statut socioéconomique survient au moment de la constitution de la population à l'étude à partir de la population source. De ce fait, il surviendrait même dans un contexte comme le nôtre où l'accès aux soins prénataux est universel [260]. L'accès universel aux soins préviendrait le biais de sélection seulement au moment de la formation de la population source à partir de la population cible. Par contre, l'investissement dans les visites exigées par le devis d'étude ferait en sorte que la population à l'étude inclut plus de femmes d'un niveau socioéconomique élevé ayant moins de risque d'infection VPH [261] et d'accouchement prématuré [262]. Étant donné que l'âge, qui est associé au statut socioéconomique, n'était pas associé à la participation, nous pouvons supposer que le statut socioéconomique n'a pas influencé les femmes en consultation prénatale de participer ou non dans notre étude. À part le statut socioéconomique, les autres caractéristiques maternelles seraient peu susceptibles d'influencer la participation [260].

En résumé, il est peu probable que l'infection VPH et les facteurs de risque du VPH placentaire d'une part et les caractéristiques maternelles d'autre part, aient influencé la participation dans l'étude. De ce fait, la non-participation ne semble pas constituer une menace à la validité interne dans notre étude (articles 3 et 4).

6.5.1.2.4 Les pertes au suivi

Dans une étude de cohorte, il y a possibilité d'un biais de sélection si les pertes au suivi sont sélectives en fonction des catégories de l'exposition et de l'issue. Comme pour la participation, le statut VPH (article 3) ou les facteurs de risque de l'infection VPH placentaire (article 4) sont moins susceptibles d'avoir influencé la perte au suivi. De plus, particulièrement dans notre étude où l'accouchement prématuré et l'infection VPH placentaire n'étaient observables qu'à la fin du suivi, il était peu plausible que ces issues aient influencé la perte au suivi. Il reste alors à évaluer si des caractéristiques maternelles auraient favorisé la participation tout en étant des facteurs de risque de l'accouchement prématuré ou de l'infection VPH placentaire (figure 13).

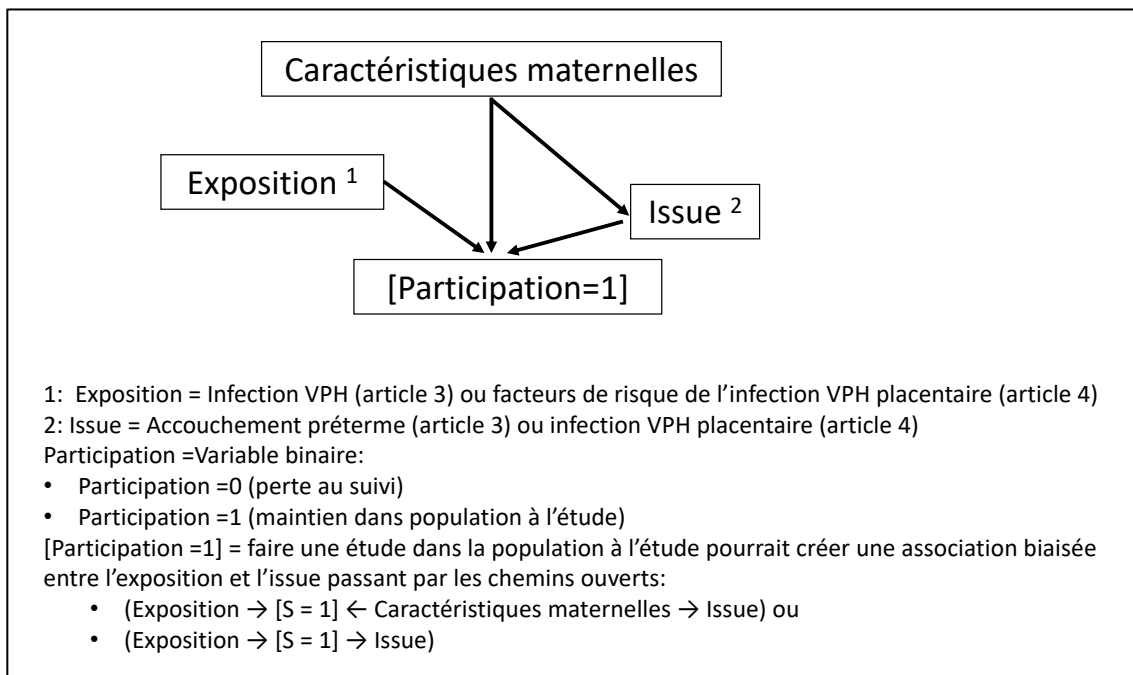


Figure 13. Biais de sélection (pertes au suivi sélectives)

Entre le recrutement et l'accouchement, nous avons enregistré 47 pertes au suivi (article 3) et 16 (article 4). Il faut noter que comme la population de l'article 4 est comprise dans celle de l'article 3, les 16 pertes au suivi de l'article 4 sont comprises dans les 47 de l'article 3. Les raisons principales de sortie d'étude étaient l'accouchement dans un centre non participant (59,6%; 28/47) et le déménagement (14,9%; 7/47). Les causes de la perte au suivi n'étaient pas connues pour 25,5%; (12/47). Il n'y a pas de différence significative dans la distribution des caractéristiques maternelles au recrutement ni le statut VPH entre les participantes et les pertes au suivi (tableau 15, en annexe). Ceci indique que même dans la

pire des situations où les pertes au suivi seraient associées à une issue négative de grossesse (avortement spontané ou accouchement prématuré), le biais de sélection serait peu probable.

Mis à part ces pertes au suivi, nous avons exclu 101 participantes (article 3) et 79 participantes (article 4) selon les critères d'exclusion de chaque article. Les exclusions portaient en grande partie sur les avortements spontanés et induits. Les avortements ne semblent pas constituer une menace à la validité interne. En effet, nous avons trouvé dans la revue systématique et méta-analyse (article 2) que l'infection VPH peut être associée à l'avortement spontané [44]. Ainsi, l'exclusion des avortements pourrait créer une sous-représentation dans la population à l'étude des participantes qui sont plus à risque d'infection VPH (article 3). Cependant, cette sélection serait non-différentielle, car la sous-représentation des femmes à risque élevé d'infection VPH serait la même chez les femmes ayant accouché à terme ou non. Par ailleurs, les issues abortives peuvent être dues à l'infection VPH dans le placenta comme le présument les études expérimentales [13, 24, 26]. Ainsi, la sortie d'étude à la suite des issues abortives pourrait créer une sous-représentation dans la population à l'étude des participantes qui sont plus à risque d'infection VPH placentaire (article 4). Cependant, encore une fois, cette sous-représentation des femmes à risque élevé d'infection VPH placentaire serait la même selon les catégories de différents facteurs de risque de l'infection VPH placentaire. Cela équivaut à une sélection dépendante de l'exposition, mais indépendante de l'issue qui conduit à une association non biaisée ou un biais compensatoire [247].

6.5.1.3 La confusion

Dans nos analyses, l'importance du contrôle de la confusion dépendait de l'objectif de recherche dans chaque article. Dans l'article 3, le but de l'analyse statistique était de trouver une estimation la plus valide possible de la relation entre la variable indépendante (infection VPH) et la variable dépendante (accouchement prématuré). Dans ce cas, la méthodologie adoptée avait pour but primordial de minimiser la confusion. L'utilisation de la pondération par l'IPTW du score de propension a abouti à l'équilibre dans la distribution des variables potentielles de confusion entre les participantes infectées et non infectées par le VPH. En plus, nos modèles des scores de propension n'ont pas inclus les variables liées à l'infection VPH, mais indépendantes de l'accouchement prématuré. Leur inclusion aurait non seulement diminué la précision sans baisser la confusion [214, 263]. Cependant, il est probable qu'une confusion résiduelle persiste à cause des facteurs potentiels non mesurés. Nous assumons que les facteurs de confusion non mesurés seraient probablement d'ordre socioéconomique au niveau contextuel. Nous avons utilisé la procédure de *negative control outcome* afin d'estimer l'ampleur de la confusion non mesurée [264]. Cette méthode consiste à estimer l'effet d'une exposition sur une issue pour laquelle il n'y a pas de lien suspecté.

À cette fin, nous avons utilisé le diabète gestationnel comme *negative control outcome* en supposant qu'il partage avec l'accouchement prématuré les mêmes facteurs de risque socioéconomiques mesurés ou non. Nous avons alors estimé l'association entre l'infection VPH au 1^{er} trimestre et le diabète gestationnel en ajustant pour toutes les variables utilisées dans la prédiction des scores de propension [265]. Les résultats de cette régression ont montré qu'il n'y avait pas d'association significative entre l'infection VPH et le diabète gestationnel, ce qui suggère que la confusion non mesurée est peu probable [266].

Pour le quatrième article, l'infection VPH placentaire était plus associée à des variables "marqueurs" de la réponse immunitaire contre le VPH. Les fortes associations brutes entre les marqueurs de susceptibilité et l'infection VPH placentaire ont diminué, mais ont persisté en analyse multivariée. Par contre, les associations brutes entre les déterminants de l'exposition et l'infection VPH placentaire ont perdu leur signification après analyse multivariée. Cependant, notre cadre conceptuel repose sur les connaissances théoriques des mécanismes présomptifs de l'infection VPH dans le placenta ainsi que sur les données disponibles dans notre base de données. Ainsi, la confusion résiduelle ne peut être exclue à cause des variables non mesurées dans notre étude.

Par ailleurs, il faut noter, que le but de l'analyse statistique du quatrième l'article était de décrire l'association entre les différentes caractéristiques maternelles et l'infection VPH placentaire. De ce fait, nous n'avons pas procédé à la validation de la performance du modèle final dans une autre population.

6.5.2 Représentativité et validité externe

Dans la section précédente, nous avons montré que le biais de sélection est peu probable dans la population à l'étude par rapport à la population source (validité interne). Il est maintenant question de discuter de la représentativité de la population source par rapport à la population cible et de l'inférence de nos résultats à la population cible (validité externe).

La population source proviendrait de la population hypothétique (des femmes enceintes) desservie principalement par les deux hôpitaux universitaires de Montréal participant à l'étude (CHU-SJ et CHUM). Dans ces deux hôpitaux, le nombre d'accouchements moyen entre 2018 et 2019 s'élevait à 2619 au CHUM et 3434 au CHU-SJ [208]. Ce qui représentait approximativement 8% de tous les accouchements de la province du Québec et 30% des accouchements de la région administrative de Montréal [209]. Il est probable que la population source ne soit pas représentative de la population cible. Pour avoir une idée sur la représentativité, nous avons comparé les caractéristiques maternelles de notre cohorte avec : 1) les caractéristiques des femmes enceintes dans la région métropolitaine de recensement de Montréal entre

1998-2000 (n=108724 grossesses uniques) [260] et 2) les caractéristiques des participantes à l'essai randomisé fait dans 32 hôpitaux à travers le Québec entre 2008-2011 (n=165195 grossesses uniques) [267] (tableau 2). Il sort de cette comparaison que la distribution de l'âge et du statut relationnel dans notre cohorte était similaire à celle de la région métropolitaine de recensement de Montréal [260]. La parité et la prévalence de l'accouchement prématuré étaient les mêmes dans les trois populations comparées. Par contre, nos participantes avaient plus un niveau d'éducation universitaire que dans la population de la région métropolitaine de recensement de Montréal [260]. De même, il y avait moins de fumeuses, moins de troubles hypertensifs de grossesse et plus de diabète gestationnel dans la cohorte HERITAGE que chez les femmes enceintes dans 32 hôpitaux du Québec [267].

Tableau 2. Représentativité de la population à l'étude

Caractéristiques maternelles (%)	HERITAGE N=899	CMA* N=108724	QUARISMA† N=165195
Âge			
<20	0,4	3,8	0,0
20-34	73,6	80,0	84,5
≥35	25,9	16,2	15,5
Parité			
Nullipare	45,4	46,5	43,1
Multipare	54,3	53,6	56,9
Statut relationnel			
Seule	6,1	10,0	
En couple	93,9	90,0	
Éducation universitaire	65,4	30,9	
Tabagisme pendant la grossesse	9,9		14,4
Diabète gestationnel	13,0		8,1
Troubles hypertensifs de la grossesse	4,2		7,0
Accouchement prématuré	6,1	6,3	6,1

* CMA (Census Metropolitan Area) [260]

† QUARISMA (Quality of Care, Obstetrics Risk Management, and Mode of Delivery) [267].

Bien que la population à l'étude ne représente pas un échantillon aléatoire des femmes enceintes au 1^{er} trimestre à Montréal ou au Québec, elle ressemble à bien des égards à la population générale des femmes enceintes dans la région métropolitaine de Montréal et des femmes enceintes à travers les hôpitaux du Québec. Par contre, en plus du niveau d'éducation, d'autres différences sont possibles entre notre population à l'étude et la population des femmes enceintes au Québec à laquelle nous pourrions généraliser nos résultats. Cependant, on présume que la non-représentativité n'affecte pas les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent les associations dont la validité interne a été montrée

dans notre population à l'étude. Ceci est d'autant plus valable pour l'article 3 où l'objectif était d'estimer l'effet de l'infection VPH sur l'accouchement prématuré tout en contrôlant la confusion et en évitant les biais. Dans ce cas, la représentativité n'était pas un but en soi. Il est tout à fait plausible de considérer que l'effet biologique du VPH sur la naissance prématurée est réel et généralisable à toutes les populations de femmes enceintes du monde. Néanmoins, il faut noter que nos résultats proviennent essentiellement des accouchements prématurés tardifs. En effet, il faut rappeler que chez une femme, l'accouchement prématuré est le plus souvent le résultat de multiples mécanismes physiopathologiques [164]. Plus il y a de facteurs de risque chez une femme enceinte, plus grand est le risque d'accouchement prématuré et précoce [7]. Ainsi, l'impact du VPH pourrait devenir moins important chez une femme qui a de toute façon une panoplie de facteurs de risque qui mèneraient de toute façon à son accouchement prématuré précoce (avec ou sans VPH). Dans ce sens, notre population serait constituée de femmes ayant moins de facteurs de risque concomitants. Il persiste alors une question à savoir si l'association entre l'infection VPH et l'accouchement prématuré se maintient chez les femmes ayant plusieurs facteurs de risque d'accouchement prématuré.

6.6 Impact en santé publique et recherches futures

À notre connaissance cette thèse représente la première étude sur l'infection VPH chez la femme enceinte et ses conséquences sur les issues de grossesse au Canada. L'association entre l'accouchement prématuré et la persistance du VPH16/18 en cours de grossesse ou l'infection VPH globale dans le placenta indique qu'une partie des accouchements prématurés idiopathiques pourraient être en lien avec le VPH.

L'importance de l'impact sur la santé publique de l'infection VPH dépendra de l'importance de sa fraction attribuable dans la population (FAP) en tant que facteur de risque de l'accouchement prématuré. Cependant, de prime abord la nature évitable de l'infection VPH, sa prévalence élevée et la forte association trouvée dans cette thèse la rendent une cible intéressante dans la prévention des accouchements prématurés. Cela est d'autant plus intéressant que dans la majorité des cas d'accouchement prématuré (entre 30% [168] à 65% [167]) aucun facteur de risque connu n'est identifié. De ce fait, la mise en évidence d'un nouveau facteur de risque tel que l'infection VPH pourrait expliquer une part des naissances prématurés qui, jusque-là, étaient d'étiologie inconnue. Ainsi, nos résultats supportent la vaccination contre les VPH étant donné son potentiel d'alléger le lourd fardeau de l'accouchement prématuré.

L'impact populationnel de la vaccination VPH pourrait être encore plus important si les questions qui restent en suspens étaient élucidées. En effet, des études futures et plus larges sont nécessaires pour

évaluer l'effet spécifique des génotypes de VPH dans le placenta sur l'accouchement prématuré. De plus, il serait intéressant de mettre en place des cohortes prospectives de femmes avant la grossesse ou très tôt au début de la grossesse afin de capturer la part du VPH dans les avortements précoces. Enfin, des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes de transmission du VPH dans le placenta et les marqueurs biologiques de l'hôte qui favorisent la présence du VPH dans le placenta.

7 Chapitre 7. Conclusions

Le but de cette thèse était de mieux comprendre l'association entre l'infection VPH chez la femme enceinte et les issues négatives de grossesse en général et l'accouchement prématuré en particulier.

À l'aide d'une revue systématique et méta-analyse, nous avons évalué la qualité de l'évidence actuelle sur l'association entre l'infection VPH et les issues de grossesse. Nous avons trouvé une association significative entre l'exposition au VPH (infection ou lésions cervico-vaginales) et l'accouchement prématuré. L'exposition au VPH pourrait également être associée à un retard de croissance intra-utérin, au faible poids de naissance et à la mort fœtale, mais l'importance des limites dans les études et entre les études empêche toute conclusion ferme sur l'association entre l'infection VPH vaginale et ces issues de grossesse. D'une part, l'interprétation des résultats est entravée par la confusion et les erreurs de classification dans la plupart des études. D'autre part, à la grande hétérogénéité, qui reste inexplicite malgré nos analyses en sous-groupes, s'ajoute probablement à un biais de publication.

En prenant soin d'éviter les limites méthodologiques relevées dans la littérature, le troisième article a montré que l'infection persistante au VPH16/18 pendant la grossesse et la détection de tout génotype de VPH dans le placenta ont été associées à l'accouchement prématuré global et spontané. Compte tenu de ces résultats, on peut penser que la persistance du VPH16/18 est un marqueur clinique important du risque d'accouchement prématuré.

Les résultats du quatrième article montrent que le VPH peut être détecté dans les tissus placentaires et suggèrent que chez les femmes enceintes déjà infectées par le VPH vaginal, l'infection placentaire au VPH peut être due à l'échec de la réponse immunitaire à contrôler l'infection VPH vaginale. Les facteurs sociaux et comportementaux semblent avoir un rôle limité sur le risque d'infection placentaire au VPH.

Finalement, les résultats de cette thèse apportent de nouvelles connaissances sur l'infection VPH vaginale pendant la grossesse et dans le placenta et sur le rôle de l'infection VPH dans la survenue de l'accouchement prématuré. Cet effet direct de l'infection VPH sur l'accouchement prématuré vient s'ajouter sur celui, déjà démontré, du traitement cervical des lésions dysplasiques. Ainsi, l'infection VPH pourrait expliquer une grande part des naissances prématurées qui, jusque-là, étaient d'étiologie inconnue. De ce fait, la vaccination contre les VPH a un potentiel important d'alléger le lourd fardeau sanitaire et socioéconomique de l'accouchement prématuré. Les résultats de cette thèse montrent que la vaccination de masse contre le VPH aura des répercussions importantes dans la réduction des accouchements

prématurés à travers le monde. Nos résultats, qui par ailleurs en plus d'ouvrir de nouvelles voies de recherche sur l'effet de l'infection VPH comme sur l'avortement précoce et les mécanismes d'infection VPH dans le placenta, viennent renforcer, encore plus, le besoin de la prévention primaire de l'infection VPH.

8 Références

1. Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sexually transmitted diseases*. 2014;41(11):660-4.
2. Skinner RS, Wheeler CM, Romanowski B, Castellsague X, Lazcano-Ponce E, Rowena Del Rosario-Raymundo M, et al. Progression of HPV infection to detectable cervical lesions or clearance in adult women: Analysis of the control arm of the VIVIANE study. *Int J Cancer*. 2016;138(10):2428-38.
3. Bruni L, Diaz M, Castellsague X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjose S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *The Journal of infectious diseases*. 2010;202(12):1789-99.
4. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in Canada*. Summary Report 17 June 2019. Available from: <https://hpcvcentre.net/statistics/reports/CAN.pdf?t=1597954017947>. Access Date 05 february 2020.
5. Sally CC, Joyce CA, Stephanie JV, Stanley KH. *Pregnancy Rates for U.S. Women Continue to Drop*. 2013.
6. StatCanada. Tableau 13-10-0424-01 Naissances vivantes selon les caractéristiques de la mère et de l'enfant: Statistique Canada; 2016. Available from: <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1310042401>. 13 august 2020.
7. Manuck TA, Esplin MS, Biggio J, Bukowski R, Parry S, Zhang H, et al. The phenotype of spontaneous preterm birth: application of a clinical phenotyping tool. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015(0).
8. Mosbah A, Barakat R, Nabel Y, Barakat G. High-risk and low-risk human papilloma virus in association to spontaneous preterm labor: a case-control study in a tertiary center, Egypt. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2017:1-6.
9. Slatter TL, Hung NG, Clow WM, Royds JA, Devenish CJ, Hung NA. A clinicopathological study of episomal papillomavirus infection of the human placenta and pregnancy complications. *Mod Pathol*. 2015;28(10):1369-82.
10. Torres A, Rosa ER, Mendez K, Menendez A, Romaguera J. Cervical dysplasia and pre-term birth in San Juan city hospital: a cohort retrospective study. *Boletin de la Asociacion Medica de Puerto Rico*. 2013;105(2):36-8.
11. Zuo Z, Goel S, Carter JE. Association of cervical cytology and HPV DNA status during pregnancy with placental abnormalities and preterm birth. *American journal of clinical pathology*. 2011;136(2):260-5.
12. Mamas IN, Sourvinos G, Spandidos DA. Maternal human papillomavirus (HPV) infection and its possible relationship with neonatal prematurity. *British journal of biomedical science*. 2010;67(4):222-4.

13. Gomez LM, Ma Y, Ho C, McGrath CM, Nelson DB, Parry S. Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2008;23(3):709-15.
14. Hermonat PL, Kechelava S, Lowery CL, Korourian S. Trophoblasts are the preferential target for human papilloma virus infection in spontaneously aborted products of conception. *Human pathology*. 1998;29(2):170-4.
15. Hermonat PL, Han L, Wendel PJ, Quirk JG, Stern S, Lowery CL, et al. Human papillomavirus is more prevalent in first trimester spontaneously aborted products of conception compared to elective specimens. *Virus genes*. 1997;14(1):13-7.
16. McDonnold M, Dunn H, Hester A, Pacheco LD, Hankins GD, Saade GR, et al. High risk human papillomavirus at entry to prenatal care and risk of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014;210(2):138 e1-5.
17. Cho G, Min KJ, Hong HR, Kim S, Hong JH, Lee JK, et al. High-risk human papillomavirus infection is associated with premature rupture of membranes. *BMC pregnancy and childbirth*. 2013;13:173.
18. Hong JN, Berggren EK, Campbell SL, Smith JS, Rahangdale L. Abnormal cervical cancer screening in pregnancy and preterm delivery. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2014;28(4):297-301.
19. Conde-Ferraz L, Chan May Ade A, Carrillo-Martinez JR, Ayora-Talavera G, Gonzalez-Losa Mdel R. Human papillomavirus infection and spontaneous abortion: a case-control study performed in Mexico. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(2):468-73.
20. Skoczynski M, Gozdicka-Jozefiak A, Kwasniewska A. Prevalence of human papillomavirus in spontaneously aborted products of conception. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2011;90(12):1402-5.
21. Subramaniam A, Lees BF, Becker DA, Tang Y, Khan MJ, Edwards RK. Evaluation of Human Papillomavirus as a Risk Factor for Preterm Birth or Pregnancy-Related Hypertension. *Obstetrics and gynecology*. 2016;127(2):233-40.
22. Ticconi C, Pietropolli A, Fabbri G, Capogna MV, Perno CF, Piccione E. Recurrent miscarriage and cervical human papillomavirus infection. *American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989)*. 2013;70(5):343-6.
23. Boulenouar S, Weyn C, Van Noppen M, Moussa Ali M, Favre M, Delvenne PO, et coll. Effects of HPV-16 E5, E6 and E7 proteins on survival, adhesion, migration and invasion of trophoblastic cells. *Carcinogenesis*. 2010;31(3):473-80.
24. You H, Liu Y, Agrawal N, Prasad CK, Edwards JL, Osborne AF, et al. Multiple human papillomavirus types replicate in 3A trophoblasts. *Placenta*. 2008;29(1):30-8.
25. Hong LJ, Oshiro BT, Chan PJ. HPV-16 exposed mouse embryos: a potential model for pregnancy wastage. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287(6):1093-7.
26. Henneberg AA, Patton WC, Jacobson JD, Chan PJ. Human papilloma virus DNA exposure and embryo survival is stage-specific. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2006;23(6):255-9.
27. Calinisan JH, Chan SR, King A, Chan PJ. Human papillomavirus and blastocyst apoptosis. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2002;19(3):132-6.

28. Silasi M, Cardenas I, Kwon JY, Racicot K, Aldo P, Mor G. Viral infections during pregnancy. *American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989)*. 2015;73(3):199-213.
29. Kwon JY, Romero R, Mor G. New insights into the relationship between viral infection and pregnancy complications. *American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989)*. 2014;71(5):387-90.
30. Kim YH, Park JS, Norwitz ER, Park JW, Kim SM, Lee SM, et coll. Genotypic prevalence of human papillomavirus infection during normal pregnancy: a cross-sectional study. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2014;40(1):200-7.
31. Chang-Claude J, Schneider A, Smith E, Blettner M, Wahrendorf J, Turek L. Longitudinal study of the effects of pregnancy and other factors on detection of HPV. *Gynecologic oncology*. 1996;60(3):355-62.
32. Nobbenhuis MAE, Helmerhorst TJM, van den Brule AJC, Rozendaal L, Bezemer PD, Voorhorst FJ, et al. High-risk human papillomavirus clearance in pregnant women: trends for lower clearance during pregnancy with a catch-up postpartum. *British journal of cancer*. 2002;87(1):75-80.
33. Smith EM, Johnson SR, Jiang D, Zaleski S, Lynch CF, Brundage S, et al. The association between pregnancy and human papilloma virus prevalence. *Cancer detection and prevention*. 1991;15(5):397-402.
34. de Roda Husman AM, Walboomers JM, Hopman E, Bleker OP, Helmerhorst TM, Rozendaal L, et al. HPV prevalence in cytomorphologically normal cervical scrapes of pregnant women as determined by PCR: the age-related pattern. *Journal of medical virology*. 1995;46(2):97-102.
35. Morrison EA, Gammon MD, Goldberg GL, Vermund SH, Burk RD. Pregnancy and cervical infection with human papillomaviruses. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 1996;54(2):125-30.
36. Tenti P, Zappatore R, Migliora P, Spinillo A, Maccarini U, De Benedittis M, et al. Latent human papillomavirus infection in pregnant women at term: a case-control study. *The Journal of infectious diseases*. 1997;176(1):277-80.
37. Schmeink CE, Melchers WJ, Hendriks JC, Quint WG, Massuger LF, Bekkers RL. Human papillomavirus detection in pregnant women: a prospective matched cohort study. *Journal of women's health (2002)*. 2012;21(12):1295-301.
38. Schneider A, Hotz M, Gissmann L. Increased prevalence of human papillomaviruses in the lower genital tract of pregnant women. *Int J Cancer*. 1987;40(2):198-201.
39. Fife KH, Katz BP, Brizendine EJ, Brown DR. Cervical human papillomavirus deoxyribonucleic acid persists throughout pregnancy and decreases in the postpartum period. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;180(5):1110-4.
40. Jalil EM, Bastos FI, Melli PPdS, Duarte G, Simoes RT, Yamamoto AY, et al. HPV clearance in postpartum period of HIV-positive and negative women: a prospective follow-up study. *BMC infectious diseases*. 2013;13:564-.
41. Kemp EA, Hakenewerth AM, Laurent SL, Gravitt PE, Stoerker J. Human papillomavirus prevalence in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1992;79(5 (Pt 1)):649-56.

42. Banura C, Franceschi S, van Doorn LJ, Arslan A, Kleter B, Wabwire-Mangen F, et al. Prevalence, incidence and clearance of human papillomavirus infection among young primiparous pregnant women in Kampala, Uganda. *Int J Cancer*. 2008;123(9):2180-7.
43. Niyibizi J, Zanre N, Mayrand MH, Trottier H. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal human papillomavirus infection: a systematic review protocol. *Syst Rev*. 2017;6(1):53.
44. Niyibizi J, Zanre N, Mayrand MH, Trottier H. Association Between Maternal Human Papillomavirus Infection and Adverse Pregnancy Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of infectious diseases*. 2020;221(12):1925-37.
45. Bernard H-U, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers E-M. Classification of Papillomaviruses (PVs) Based on 189 PV Types and Proposal of Taxonomic Amendments. *Virology*. 2010;401(1):70-9.
46. Beaudin S, Naspetti M, Montixi C, Journo C. Les papillomavirus humains. Actualisation des connaissances. 2015. Available from: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/virus-et-immunité/hpv-actualisation-des-connaissances-v13.pdf>. 01 september 2017.
47. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F55-70.
48. Denis F, Hanz S, Alain S. [Clearance, persistence and recurrence of HPV infection]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2008;36(4):430-40.
49. Sanclemente G, Gill DK. Human papillomavirus molecular biology and pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16(3):231-40.
50. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004;324(1):17-27.
51. National Institute of Allergy and Infections Diseases. Papillomavirus Episteme. Taxonomy concept: National Institute of Allergy and Infections Diseases, US Government; 2020. Available from: https://pave.niaid.nih.gov/#explore/taxonomy/taxonomy_concept. 01 august 2020.
52. Burk RD, Harari A, Chen Z. Human papillomavirus genome variants. *Virology*. 2013;445(1-2):232-43.
53. Harari A, Chen Z, Burk RD. Human papillomavirus genomics: past, present and future. *Curr Probl Dermatol*. 2014;45:1-18.
54. International Human Papillomavirus Reference Center. Human Reference Clones: Karolinska Institutet; 2020 [2020-04-01]. Available from: https://www.hpvcntr.se/human_reference_clones/. 01 august 2020.
55. National Institute of Allergy and Infections Diseases. Papillomavirus Episteme. HPV genome database: National Institute of Allergy and Infections Diseases, US Government; 2020. Available from: <https://pave.niaid.nih.gov>. 01 august 2020.
56. Trottier H. Epidemiology of mucosal human papillomavirus (HPV) infections among adult, adolescent and child. In: Intech DBC, editor. *Human Papillomavirus and related diseases –from bench to bedside*2012. p. 406.

57. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of pathology*. 1999;189(1):12-9.
58. IARC. Human papillomavirus. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; v. 100B: International Agency for Research on Cancer; 2012 [255-313]. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B-11.pdf>. 25 september 2017.
59. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et coll. A review of human carcinogens-Part B: biological agents. *The lancet oncology*. 2009;10(4):321-2.
60. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et coll. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(6):518-27.
61. Gasparini R, Panatto D. Cervical cancer: from Hippocrates through Rigoni-Stern to zur Hausen. *Vaccine*. 2009;27 Suppl 1:A4-5.
62. Rigoni S. Statistical facts about cancers on which Doctor Rigoni-Stern based his contribution to the Surgeons' Subgroup of the IV Congress of the Italian Scientists on 23 September 1842. (translation). *Statistics in medicine*. 1987;6(8):881-4.
63. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology*. 2009;384(2):260-5.
64. Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/52-61.
65. Schiffman M, Wentzensen N. Human papillomavirus infection and the multistage carcinogenesis of cervical cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2013;22(4):553-60.
66. Moscicki A-B, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*. 2006;24:S42-S51.
67. Veríssimo JF, Thales Allyrio Araújo de Medeiros Fernandes. Human Papillomavirus: Biology and Pathogenesis. In: Broeck DV, editor. *Human Papillomavirus: Biology and Pathogenesis, Human Papillomavirus and Related Diseases - From Bench to Bedside - A Clinical Perspective*2012.
68. Dona MG, Vescio MF, Latini A, Giglio A, Moretto D, Frasca M, et al. Anal human papillomavirus in HIV-uninfected men who have sex with men: incidence and clearance rates, duration of infection, and risk factors. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(12):1004 e1- e7.
69. 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.
70. Goodman MT, Shvetsov YB, McDuffie K, Wilkens LR, Zhu X, Ning L, et al. Acquisition of anal human papillomavirus (HPV) infection in women: the Hawaii HPV Cohort study. *The Journal of infectious diseases*. 2008;197(7):957-66.

71. Goodman MT, Shvetsov YB, McDuffie K, Wilkens LR, Zhu X, Thompson PJ, et al. Sequential acquisition of human papillomavirus (HPV) infection of the anus and cervix: the Hawaii HPV Cohort Study. *The Journal of infectious diseases*. 2010;201(9):1331-9.
72. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2005;32 Suppl 1:S7-15.
73. Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/1-10.
74. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, Arbyn M, Castellsagué X, Laporte L, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. (1474-5488 (Electronic)).
75. Ogilvie GS, Patrick DM, Schulzer M, Sellors JW, Petric M, Chambers K, et al. Diagnostic accuracy of self collected vaginal specimens for human papillomavirus compared to clinician collected human papillomavirus specimens: a meta-analysis. *Sexually transmitted infections*. 2005;81(3):207-12.
76. World Health Organisation. Human papillomavirus laboratory manual, 2009: World Health Organization; 2010 [112]. Available from : http://www.who.int/immunization/hpv/learn/hpv_laboratory_manual_who_ivb_2009_2010.pdf. 11 october 2017.
77. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Koutsky LA. Comparison of Incident Cervical and Vulvar/Vaginal Human Papillomavirus Infections in Newly Sexually Active Young Women. *The Journal of infectious diseases*. 2009;199(6):815-8.
78. Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn LJ. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2005;32 Suppl 1:S43-51.
79. Poljak M, Kocjan BJ, Ostrbenk A, Seme K. Commercially available molecular tests for human papillomaviruses (HPV): 2015 update. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2016;76 Suppl 1:S3-S13.
80. Coutlee F, Mayrand MH, Roger M, Franco EL. Detection and typing of human papillomavirus nucleic acids in biological fluids. *Public health genomics*. 2009;12(5-6):308-18.
81. 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 Res*. 2016;2(Supplement C):145-52.
82. Poljak M, Kocjan BJ. Commercially available assays for multiplex detection of alpha human papillomaviruses. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(10):1139-62.
83. Dutra I, Foroni AR, Couto M, Lima J, Bruges-Armas. Molecular Diagnosis of Human Papillomavirus. In: Broeck DV, editor. *Human Papillomavirus and Related Diseases - From Bench to Bedside - Research aspects*2012.
84. Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2003(31):14-9.

85. Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history. *The Journal of clinical investigation*. 2011;121(12):4593-9.
86. 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.
87. Burchell AN, Tellier Pp Fau - Hanley J, Hanley J Fau - Coutlee F, Coutlee F Fau - Franco EL, Franco EL. Human papillomavirus infections among couples in new sexual relationships. 2010(1531-5487 (Electronic)).
88. Hernandez BY, Wilkens LR, Zhu X, Thompson P, McDuffie K, Shvetsov YB, et al. Transmission of human papillomavirus in heterosexual couples. *Emerging infectious diseases*. 2008;14(6):888-94.
89. Trottier H, Burchell AN. Epidemiology of mucosal human papillomavirus infection and associated diseases. *Public health genomics*. 2009;12(5-6):291-307.
90. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, Stern JE, Xi LF, Koutsky LA. Incident Detection of High-Risk Human Papillomavirus Infections in a Cohort of High-Risk Women Aged 25-65 Years. *The Journal of infectious diseases*. 2016;214(5):665-75.
91. Bosch X, Harper D. Prevention strategies of cervical cancer in the HPV vaccine era. *Gynecologic oncology*. 2006;103(1):21-4.
92. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases. Summary Report 17 June 2019. Available from: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/CAN.pdf>. Access Date 27 July 2020
93. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*. 2008;26 Suppl 10:K1-16.
94. Trottier H, Ferreira S, Thomann P, Costa MC, Sobrinho JS, Prado JC, et al. Human papillomavirus infection and reinfection in adult women: the role of sexual activity and natural immunity. *Cancer Res*. 2010;70(21):8569-77.
95. Munoz N, Mendez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, 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.
96. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Canada. Summary Report 2015-12-23. 2015. Available from: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/CAN.pdf?t=1597954017947>. Access Date 24 November 2019.
97. Steben M, Tan Thompson M, Rodier C, Mallette N, Racovitan V, DeAngelis F, et al. A Review of the Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: 10 Years of Clinical

- Experience in Canada. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2018;40(12):1635-45.
98. Lenzi A, Mirone V, Gentile V, Bartoletti R, Ficarra V, Foresta C, et al. Rome Consensus Conference - statement; human papilloma virus diseases in males. *BMC public health*. 2013;13:117.
 99. Anic GM, Giuliano AR. Genital HPV infection and related lesions in men. *Preventive medicine*. 2011;53 Suppl 1:S36-41.
 100. Smith JS, Gilbert PA, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 2011;48(6):540-52.
 101. Widdice L, Ma Y, Jonte J, Farhat S, Breland D, Shiboski S, et al. Concordance and transmission of human papillomavirus within heterosexual couples observed over short intervals. *The Journal of infectious diseases*. 2013;207(8):1286-94.
 102. Laprise C, Trottier H, Monnier P, Coutlee F, Mayrand MH. Prevalence of human papillomaviruses in semen: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2014;29(4):640-51.
 103. Olatunbosun O, Deneer H, Pierson R. Human papillomavirus DNA detection in sperm using polymerase chain reaction. *Obstetrics and gynecology*. 2001;97(3):357-60.
 104. Dempsey AF. Human papillomavirus: the usefulness of risk factors in determining who should get vaccinated. *Rev Obstet Gynecol*. 2008;1(3):122-8.
 105. 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 epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2003;12(6):485-90.
 106. Castellsague X, Munoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis--role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2003(31):20-8.
 107. Coutlee F, Trottier H, Gagnon S, Koushik A, Richardson H, Roger M, et al. Low-risk human papillomavirus type 6 DNA load and integration in cervical samples from women with squamous intraepithelial lesions. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2009;45(2):96-9.
 108. Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, Macones G, Gonzalez P, Befano B, et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;340:c712.
 109. Plummer M, Schiffman M, Castle PE, Maucort-Boulch D, Wheeler CM, Group A. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *The Journal of infectious diseases*. 2007;195(11):1582-9.
 110. Rodier C, Lapointe A, Coutlee F, Mayrand MH, Dal Soglio D, Roger M, et al. Juvenile respiratory papillomatosis: risk factors for severity. *Journal of medical virology*. 2013;85(8):1447-58.

111. Moscicki AB, Ma Y, Jonte J, Miller-Benningfield S, Hanson E, Jay J, et al. The role of sexual behavior and human papillomavirus persistence in predicting repeated infections with new human papillomavirus types. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* 2010;19(8):2055-65.
112. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 1:S1-15.
113. Maciag PC, Schlecht NF, Souza PS, Rohan TE, Franco EL, Villa LL. Polymorphisms of the human leukocyte antigen DRB1 and DQB1 genes and the natural history of human papillomavirus infection. *The Journal of infectious diseases.* 2002;186(2):164-72.
114. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2016. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, Services DoHaH; 2017. Available from: https://www.cdc.gov/std/stats16/CDC_2016_STDS_Report-for508WebSep21_2017_1644.pdf. Access Date 15 february 2018.
115. Green J, Berrington de Gonzalez A, Smith JS, Franceschi S, Appleby P, Plummer M, et al. Human papillomavirus infection and use of oral contraceptives. *British journal of cancer.* 2003;88(11):1713-20.
116. Vaccarella S, Herrero R, Dai M, Snijders PJ, Meijer CJ, Thomas JO, et al. Reproductive factors, oral contraceptive use, and human papillomavirus infection: pooled analysis of the IARC HPV prevalence surveys. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* 2006;15(11):2148-53.
117. Samoff E, Koumans EH, Markowitz LE, Sternberg M, Sawyer MK, Swan D, et al. Association of Chlamydia trachomatis with persistence of high-risk types of human papillomavirus in a cohort of female adolescents. *American journal of epidemiology.* 2005;162(7):668-75.
118. Guidry JT, Scott RS. The interaction between human papillomavirus and other viruses. *Virus research.* 2017;231:139-47.
119. Blais M, Raymond S, Manseau H, Otis J. La sexualité des jeunes Québécois et Canadiens. *Regard critique sur le concept d'« hypersexualisation ».* *Globe.* 2009;12(2):23-46.
120. Burchell AN, Rodrigues A, Moravan V, Tellier PP, Hanley J, Coutlee F, et al. Determinants of prevalent human papillomavirus in recently formed heterosexual partnerships: a dyadic-level analysis. *The Journal of infectious diseases.* 2014;210(6):846-52.
121. Ma S, Stern JE, Feng Q, Hughes JP, Hawes SE, Winer RL. Incidence and risk factors for human papillomavirus infections in young female online daters. *Journal of medical virology.* 2017;89(11):2029-36.
122. Kahn JA, Rosenthal SL, Succop PA, Ho GY, Burk RD. Mediators of the association between age of first sexual intercourse and subsequent human papillomavirus infection. *Pediatrics.* 2002;109(1):E5.

123. Winer RL, Feng Q, Hughes JP, O'Reilly S, Kiviat NB, Koutsky LA. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner. *The Journal of infectious diseases*. 2008;197(2):279-82.
124. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sexually transmitted diseases*. 2002;29(11):725-35.
125. Lam JU, Rebolj M, Dugue PA, Bonde J, von Euler-Chelpin M, Lynge E. Condom use in prevention of Human Papillomavirus infections and cervical neoplasia: systematic review of longitudinal studies. *J Med Screen*. 2014;21(1):38-50.
126. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et coll. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 2006;354(25):2645-54.
127. Zhu YP, Jia ZW, Dai B, Ye DW, Kong YY, Chang K, et al. Relationship between circumcision and human papillomavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2017;19(1):125-31.
128. Albero G, Castellsague X, Giuliano AR, Bosch FX. Male circumcision and genital human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis. *Sexually transmitted diseases*. 2012;39(2):104-13.
129. Richardson H, Abrahamowicz M, Tellier PP, Kelsall G, du Berger R, Ferenczy A, et al. Modifiable risk factors associated with clearance of type-specific cervical human papillomavirus infections in a cohort of university students. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2005;14(5):1149-56.
130. 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. *American journal of epidemiology*. 2003;157(3):218-26.
131. Syrjanen K, Shabalova I, Petrovichev N, Kozachenko V, Zakharova T, Pajanidi J, et al. Smoking is an independent risk factor for oncogenic human papillomavirus (HPV) infections but not for high-grade CIN. *European journal of epidemiology*. 2007;22(10):723-35.
132. Vaccarella S, Herrero R, Snijders PJ, Dai M, Thomas JO, Hieu NT, et al. Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. *International journal of epidemiology*. 2008;37(3):536-46.
133. Syrjanen K, Naud P, Derchain S, Roteli-Martins C, Longatto-Filho A, Tatti S, et al. Drug addiction is not an independent risk factor for oncogenic human papillomavirus infections or high-grade cervical intraepithelial neoplasia: case-control study nested within the Latin American Screening study cohort. *International journal of STD & AIDS*. 2008;19(4):251-8.
134. Ford JH, Li M, Scheil W, Roder D. Human papillomavirus infection and intrauterine growth restriction: a data-linkage study. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2017:1-7.
135. Perino A, Giovannelli L, Schillaci R, Ruvolo G, Fiorentino FP, Alimondi P, et al. Human papillomavirus infection in couples undergoing in vitro fertilization procedures: impact on reproductive outcomes. *Fertil Steril*. 2011;95(5):1845-8.

136. Noventa M, Andrisani A, Gizzo S, Nardelli GB, Ambrosini G. Is it time to shift the attention on early stages embryo development to avoid inconclusive evidence on HPV-related infertility: debate and proposal. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12:48.
137. Huang QT, Zhong M, Gao YF, Huang LP, Huang Q, Wang W, et al. Can HPV vaccine have other health benefits more than cancer prevention? A systematic review of association between cervical HPV infection and preterm birth. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2014;61(3):321-8.
138. Bonde U, Joergensen JS, Mogensen O, Lamont RF. The potential role of HPV vaccination in the prevention of infectious complications of pregnancy. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13(11):1307-16.
139. Ambühl LMM, Baandrup U, Dybkær K, Blaakær J, Uldbjerg N, Sørensen S. Human Papillomavirus Infection as a Possible Cause of Spontaneous Abortion and Spontaneous Preterm Delivery. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2016;2016.
140. Deeks JJ. Systematic reviews of published evidence: Miracles or minefields? *Annals of Oncology*,. 1998;9(7):703-9.
141. Sjoborg KD, Eskild A. Vaccination against human papillomavirus--an impact on preterm delivery? Estimations based on literature review. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2009;88(3):255-60.
142. Soergel P, Makowski L, Schippert C, Staboulidou I, Hille U, Hillemanns P. The cost efficiency of HPV vaccines is significantly underestimated due to omission of conisation-associated prematurity with neonatal mortality and morbidity. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8(2):243-51.
143. Kramer MS. The epidemiology of adverse pregnancy outcomes: an overview. *The Journal of nutrition*. 2003;133(5 Suppl 2):1592S-6S.
144. Kramer MS, Papageorghiou A, Culhane J, Bhutta Z, Goldenberg RL, Gravett M, et al. Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;206(2):108-12.
145. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet*. 2002;360(9344):1489-97.
146. Kaur H, Schmidt-Grimminger D, Chen B, Monirul Islam KM, Remmenga SW, High R, et al. HPV prevalence and its association with perinatal outcomes among singleton mothers: Analysis of pregnancy risk assessment and monitoring system (PRAMS) data, 2004-2011. *Current Women's Health Reviews*. 2019;15(2):143-9.
147. Johnston KM, Gooch K, Korol E, Vo P, Eyawo O, Bradt P, et al. The economic burden of prematurity in Canada. *BMC pediatrics*. 2014;14:93.
148. Rogers LK, Velten M. Maternal inflammation, growth retardation, and preterm birth: insights into adult cardiovascular disease. *Life Sci*. 2011;89(13-14):417-21.
149. World Health Organization. International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics, Eleventh revision, version 2018 Geneva,: World Health Organization,; 2018. Available from: <https://icd.who.int/browse11/lm/en#/http://id.who.int/icd/entity/1726201225/mms/unspecified>. 04 february 2019.

150. Goldenberg RL, Gravett MG, Iams J, Papageorgiou AT, Waller SA, Kramer M, et al. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;206(2):113-8.
151. ACOG. Practice Bulletin No. 159 Summary: Management of Preterm Labor. *Obstetrics and gynecology*. 2016;127(1):190-1.
152. Butt K, Lim K. Determination of gestational age by ultrasound. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2014;36(2):171-81.
153. Rappazzo KM, Lobdell DT, Messer LC, Poole C, Daniels JL. Comparison of gestational dating methods and implications for exposure-outcome associations: an example with PM2.5 and preterm birth. *Occupational and environmental medicine*. 2017;74(2):138-43.
154. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2016;21(2):68-73.
155. PHAC. Perinatal health indicators for Canada 2017: a report of the Canadian Perinatal Surveillance System. Ottawa: Public Health Agency of Canada; 2017. Available from: http://publications.gc.ca/collections/collection_2018/aspc-phac/HP7-1-2017-eng.pdf. Access Date 15 april 2019.
156. Ananth CV, Vintzileos AM. Maternal-fetal conditions necessitating a medical intervention resulting in preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;195(6):1557-63.
157. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. 2008;371(9606):75-84.
158. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et coll. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
159. Bronstein JM, Wingate MS, Brisendine AE. Why Is the U.S. Preterm Birth Rate So Much Higher Than the Rates in Canada, Great Britain, and Western Europe? *International journal of health services : planning, administration, evaluation*. 2018;48(4):622-40.
160. Institut de la statistique du Québec. Banque de données des statistiques officielles sur le Québec: Naissances selon la durée de la grossesse et le poids à la naissance, Québec: Institut de la statistique du Québec; 2018. Available from: [http://www.bdso.gouv.qc.ca/pls/ken/ken213_afich_tabl.page_tabl?p_iden_tran=REPERHMRV5902902446228094\[4pW&p_lang=1&p_m_o=ISQ&p_id_raprt=796](http://www.bdso.gouv.qc.ca/pls/ken/ken213_afich_tabl.page_tabl?p_iden_tran=REPERHMRV5902902446228094[4pW&p_lang=1&p_m_o=ISQ&p_id_raprt=796). 14 february 2019
161. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016;388(10063):3027-35.
162. Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC pregnancy and childbirth*. 2010;10 Suppl 1:S1.
163. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clinical science (London, England : 1979)*. 1998;95(2):115-28.

164. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome. *Bjog*. 2006;113 Suppl 3:17-42.
165. Torchin H, Ancel PY. [Epidemiology and risk factors of preterm birth]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. 2016;45(10):1213-30.
166. Culhane JF, Elo IT. Neighborhood context and reproductive health. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192(5 Suppl):S22-9.
167. Ferrero DM, Larson J, Jacobsson B, Di Renzo GC, Norman JE, Martin JN, Jr., et al. Cross-Country Individual Participant Analysis of 4.1 Million Singleton Births in 5 Countries with Very High Human Development Index Confirms Known Associations but Provides No Biologic Explanation for 2/3 of All Preterm Births. *PloS one*. 2016;11(9):e0162506.
168. Barros FC, Papageorghiou AT, Victora CG, Noble JA, Pang R, Iams J, et al. The Distribution of Clinical Phenotypes of Preterm Birth Syndrome: Implications for Prevention. *JAMA Pediatrics*. 2015;169(3):220-9.
169. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, Paraskevaïdi M, Mitra A, Martin-Hirsch PP, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2017;11:Cd012847.
170. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008;337:a1284.
171. Yuill S, Egger S, Smith M, Velentzis L, Wrede CD, Bateson D, et al. Has Human Papillomavirus (HPV) Vaccination Prevented Adverse Pregnancy Outcomes? Population-Level Analysis After 8 Years of a National HPV Vaccination Program in Australia. *The Journal of infectious diseases*. 2020;222(3):499-508.
172. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaïdis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006;367(9509):489-98.
173. Ørtoft G, Henriksen TB, Hansen ES, Petersen LK. After conisation of the cervix, the perinatal mortality as a result of preterm delivery increases in subsequent pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2010;117(3):258-67.
174. Liu Y, You H, Chiriva-Internati M, Korourian S, Lowery CL, Carey MJ, et al. Display of complete life cycle of human papillomavirus type 16 in cultured placental trophoblasts. *Virology*. 2001;290(1):99-105.
175. You H, Liu Y, Agrawal N, Prasad CK, Chiriva-Internati M, Lowery CL, et al. Infection, replication, and cytopathology of human papillomavirus type 31 in trophoblasts. *Virology*. 2003;316(2):281-9.
176. Ambuhl LMM, Leonhard AK, Widen Zakhary C, Jorgensen A, Blaakaer J, Dybkaer K, et al. Human papillomavirus infects placental trophoblast and Hofbauer cells, but appears not to play a causal role in miscarriage and preterm labor. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2017;96(10):1188-96.
177. Sarkola ME, Grenman SE, Rintala MA, Syrjanen KJ, Syrjanen SM. Human papillomavirus in the placenta and umbilical cord blood. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2008;87(11):1181-8.

178. You H, Liu Y, Carey MJ, Lowery CL, Hermonat PL. Defective 3A trophoblast-endometrial cell adhesion and altered 3A growth and survival by human papillomavirus type 16 oncogenes. *Mol Cancer Res.* 2002;1(1):25-31.
179. Racicot K, Mor G. Risks associated with viral infections during pregnancy. *The Journal of clinical investigation.* 2017;127(5):1591-9.
180. Cardenas I, Mor G, Aldo P, Lang SM, Stabach P, Sharp A, et al. Placental viral infection sensitizes to endotoxin-induced pre-term labor: a double hit hypothesis. *American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989).* 2011;65(2):110-7.
181. Racicot K, Kwon JY, Aldo P, Silasi M, Mor G. Understanding the complexity of the immune system during pregnancy. *American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989).* 2014;72(2):107-16.
182. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989).* 2010;63(6):425-33.
183. Armbruster-Moraes E, Ioshimoto LM, Leao E, Zugaib M. Detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid sequences in amniotic fluid during different periods of pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1993;169(4):1074.
184. Fedrizzi EN, Villa LL, de Souza IV, Sebastião APM, Urbanetz AA, De Carvalho NS. Does Human Papillomavirus Play a Role in Endometrial Carcinogenesis? *International Journal of Gynecological Pathology.* 2009;28(4).
185. Svahn MF, Faber MT, Christensen J, Norrild B, Kjaer SK. Prevalence of human papillomavirus in epithelial ovarian cancer tissue. A meta-analysis of observational studies. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica.* 2014;93(1):6-19.
186. Syrjanen S. Current concepts on human papillomavirus infections in children. *Apmis.* 2010;118(6-7):494-509.
187. Weyn C, Thomas D, Jani J, Guizani M, Donner C, Van Rysselberge M, et al. Evidence of human papillomavirus in the placenta. *The Journal of infectious diseases.* 2011;203(3):341-3.
188. Worda C, Huber A, Hudelist G, Schatten C, Leipold H, Czerwenka K, et al. Prevalence of cervical and intrauterine human papillomavirus infection in the third trimester in asymptomatic women. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation.* 2005;12(6):440-4.
189. 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. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;169(2):202-6.
190. Eppel W, Worda C, Frigo P, Ulm M, Kucera E, Czerwenka K. Human papillomavirus in the cervix and placenta. *Obstetrics and gynecology.* 2000;96(3):337-41.
191. Chisanga C, Eggert D, Mitchell CD, Wood C, Angeletti PC. Evidence for Placental HPV Infection in Both HIV Positive and Negative Women. *J Cancer Ther.* 2015;6(15):1276-89.
192. Salafia CM, Yampolsky M, Misra DP, Shlakhter O, Haas D, Eucker B, et al. Placental surface shape, function, and effects of maternal and fetal vascular pathology. *Placenta.* 2010;31(11):958-62.

193. Rombaldi RLS, E. P.Mandelli, J.Zimmermann, E.Losquiavo, K. P. Transplacental transmission of Human Papillomavirus. *Virology journal*. 2008;5:106.
194. Sammarco ML, Del Riccio I, Tamburro M, Grasso GM, Ripabelli G. Type-specific persistence and associated risk factors of human papillomavirus infections in women living in central Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;168(2):222-6.
195. 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.
196. Wang SS, Hildesheim A. Chapter 5: Viral and Host Factors in Human Papillomavirus Persistence and Progression. *JNCI Monographs*. 2003;2003(31):35-40.
197. Drolet M, Benard E, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*. 2015;15(5):565-80.
198. Shapiro GK, Guichon J, Kelaher M. Canadian school-based HPV vaccine programs and policy considerations. *Vaccine*. 2017;35(42):5700-7.
199. Markowski F, Toth E, Sicard N. Flash Vigie. In: Direction de la vigie sanitaire D, MSSS Québec, editor. 2019.
200. Steben M, Durand N, Guichon JR, Greenwald ZR, McFaul S, Blake J. A National Survey of Canadian Adults on HPV: Knowledge, Attitudes, and Barriers to the HPV Vaccine. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2019;41(8):1125-33.e6.
201. Racicot K, Cardenas I, Wunsche V, Aldo P, Guller S, Means RE, et al. Viral infection of the pregnant cervix predisposes to ascending bacterial infection. *J Immunol*. 2013;191(2):934-41.
202. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ (Clinical research ed)*. 2015;349:g7647.
203. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009;62(10):e1-34.
204. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group*. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2000;283(15):2008-12.
205. Higgins JP, Thompson SG, Spiegelhalter DJ. A re-evaluation of random-effects meta-analysis. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc*. 2009;172(1):137-59.
206. Higgins JG, S. . *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*: The Cochrane Collaboration; 2011 March 2011.
207. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):383-94.

208. Université de Montréal. Université de Montréal. Département d'Obstétrique et Gynécologie. Rapport Annuel 2018-2019 Montréal, Canada: Université de Montréal.; 2019 [9]. Available from: https://deptobsgyn.umontreal.ca/wp-content/uploads/sites/19/2020/01/Rapp_ann2018-2019.pdf. 01 april 2020
209. Institut de la statistique du Québec. Les naissances eu Québec et dans les régions en 2017: Institut de la statistique du Québec; 2018. Available from: <http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/population-demographie/bulletins/coupdoeil-no65.pdf>. 31 july 2018
210. Coutlee F, Rouleau D, Ghattas G, Hankins C, Vezina S, Cote P, et al. Confirmatory real-time PCR assay for human papillomavirus (HPV) type 52 infection in anogenital specimens screened for HPV infection with the linear array HPV genotyping test. *J Clin Microbiol*. 2007;45(11):3821-3.
211. Moons KG, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;338:b375.
212. Hernan MA, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Mitchell AA. Causal knowledge as a prerequisite for confounding evaluation: an application to birth defects epidemiology. *American journal of epidemiology*. 2002;155(2):176-84.
213. Cepeda MS, Boston R, Farrar JT, Strom BL. Comparison of logistic regression versus propensity score when the number of events is low and there are multiple confounders. *American journal of epidemiology*. 2003;158(3):280-7.
214. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Stürmer T. Variable Selection for Propensity Score Models. *American journal of epidemiology*. 2006;163(12):1149-56.
215. Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Statistics in medicine*. 2015;34(28):3661-79.
216. Szklo MN, FJ. Measuring association between exposures and outcomes. *Epidemiology: Beyond The Basics*. 3rd ed. Burlington, MA: John & Bartlett Learning; 2012. p. 79-106.
217. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJ, Snijders P, Bosch FX, et al. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case--control study. *Cancer Causes Control*. 2003;14(9):805-14.
218. Pampalon R, Hamel D, Gamache P, Raymond G. A deprivation index for health planning in Canada. *Chronic Dis Can*. 2009;29(4):178-91.
219. Royston P, Moons KG, Altman DG, Vergouwe Y. Prognosis and prognostic research: Developing a prognostic model. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;338:b604.
220. Kong X, Gray RH, Moulton LH, Wawer M, Wang MC. A modeling framework for the analysis of HPV incidence and persistence: a semi-parametric approach for clustered binary longitudinal data analysis. *Statistics in medicine*. 2010;29(28):2880-9.
221. Xue X, Gange SJ, Zhong Y, Burk RD, Minkoff H, Massad LS, et al. Marginal and mixed-effects models in the analysis of human papillomavirus natural history data. *Cancer epidemiology, biomarkers &*

- prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2010;19(1):159-69.
222. Ananth CV, Platt RW, Savitz DA. Regression models for clustered binary responses: implications of ignoring the intracluster correlation in an analysis of perinatal mortality in twin gestations. *Annals of epidemiology*. 2005;15(4):293-301.
223. StataCorp. *Stata Statistical Software: Release 14*. College Station, TX: StataCorp LP. 14 ed. USA2015.
224. Hughes RA, Heron J, Sterne JAC, Tilling K. Accounting for missing data in statistical analyses: multiple imputation is not always the answer. *International journal of epidemiology*. 2019.
225. van der Heijden GJMG, T. Donders AR, Stijnen T, Moons KGM. Imputation of missing values is superior to complete case analysis and the missing-indicator method in multivariable diagnostic research: A clinical example. *Journal of clinical epidemiology*. 2006;59(10):1102-9.
226. Wang A, Liu C, Wang Y, Yin A, Wu J, Zhang C, et al. Pregnancy Outcomes After Human Papillomavirus Vaccination in Periconceptional Period or During Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2019.
227. Caballero A, Dudley D, Ferguson J, Pettit K, Boyle A. Maternal Human Papillomavirus and Preterm Premature Rupture of Membranes: A Retrospective Cohort Study. *Journal of women's health (2002)*. 2019;28(5):606-11.
228. Aldhous MC, Bhatia R, Pollock R, Vragkos D, Cuschieri K, Cubie HA, et al. HPV infection and pre-term birth: a data-linkage study using Scottish Health Data. *Wellcome Open Res*. 2019;4:48.
229. Vyankandondera J, Wambua S, Irungu E, Mandaliya K, Temmerman M, Ryan C, et al. Type-Specific Human Papillomavirus Prevalence, Incident Cases, Persistence, and Associated Pregnancy Outcomes Among HIV-Infected Women in Kenya. *Sexually transmitted diseases*. 2019;46(8):532-9.
230. Druckmann R, Druckmann MA. Progesterone and the immunology of pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97(5):389-96.
231. Banhidy F, Acs N, Puho EH, Czeizel AE. Birth outcomes among pregnant women with genital warts. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2010;108(2):153-4.
232. Pandey D, Solleti V, Jain G, Das A, Shama Prasada K, Acharya S, et al. Human Papillomavirus (HPV) Infection in Early Pregnancy: Prevalence and Implications. *Infectious Diseases in Obstetrics & Gynecology*. 2019;2019:4376902.
233. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science (New York, NY)*. 2014;345(6198):760-5.
234. Tabatabaei N, Eren AM, Barreiro LB, Yotova V, Dumaine A, Allard C, et al. Vaginal microbiome in early pregnancy and subsequent risk of spontaneous preterm birth: a case-control study. *Bjog*. 2019;126(3):349-58.
235. Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo KP. Perinatal transmission of human papillomavirus DNA. *Virology journal*. 2009;6:83.

236. Peyton CL, Schiffman M, Lörincz AT, Hunt WC, Mielzynska I, Bratti C, et al. Comparison of PCR- and hybrid capture-based human papillomavirus detection systems using multiple cervical specimen collection strategies. *J Clin Microbiol.* 1998;36(11):3248-54.
237. Schiller JT, Day PM, Kines RC. Current understanding of the mechanism of HPV infection. *Gynecologic oncology.* 2010;118(1 Suppl):S12-7.
238. Uribarren-Berrueta O, Sanchez-Corona J, Montoya-Fuentes H, Trujillo-Hernandez B, Vasquez C. Presence of HPV DNA in placenta and cervix of pregnant Mexican women. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(1):55-60.
239. Medeiros LRE, A. B.Hilgert, J. B.Zanini, R. R.Berwanger, O.Bozzetti, M. C.Mylius, L. C. Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review. *Cadernos de saude publica / Ministerio da Saude, Fundacao Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saude Publica.* 2005;21(4):1006-15.
240. Syrjanen SP, M. Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000;11(2):259-74.
241. Wassenaar TM, Panigrahi P. Is a foetus developing in a sterile environment? *Letters in applied microbiology.* 2014;59(6):572-9.
242. Rothman KJ. Induction and latent periods. *American journal of epidemiology.* 1981;114(2):253-9.
243. Chen YH, Ferguson KK, Meeker JD, McElrath TF, Mukherjee B. Statistical methods for modeling repeated measures of maternal environmental exposure biomarkers during pregnancy in association with preterm birth. *Environ Health.* 2015;14:9.
244. Ortoft G, Henriksen T, Hansen E, Petersen L. After conisation of the cervix, the perinatal mortality as a result of preterm delivery increases in subsequent pregnancy. *BJOG.* 2010;117(3):258-67.
245. Barzi F, Woodward M. Imputations of missing values in practice: results from imputations of serum cholesterol in 28 cohort studies. *American journal of epidemiology.* 2004;160(1):34-45.
246. Bursac Z, Gauss CH, Williams DK, Hosmer DW. Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source code for biology and medicine.* 2008;3:17.
247. Szklo MN, FJ. Understanding lack of validity: Bias. *Epidemiology: Beyond The Basics.* 3rd ed. Burlington, MA: John & Bartlett Learning; 2012. p. 109-46.
248. Coutlee F, Rouleau D, Petignat P, Ghattas G, Kornegay JR, Schlag P, et coll. Enhanced detection and typing of human papillomavirus (HPV) DNA in anogenital samples with PGM1 primers and the Linear array HPV genotyping test. *J Clin Microbiol.* 2006;44(6):1998-2006.
249. Arbuckle TE, Liang CL, Fisher M, Caron NJ, Fraser WD, and the MSG. Exposure to tobacco smoke and validation of smoking status during pregnancy in the MIREC study. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2018;28(5):461-9.
250. Tourangeau R, Yan T. Sensitive questions in surveys. *Psychological bulletin.* 2007;133(5):859-83.
251. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Validity in epidemiologic studies. In: Williams & Wilkins L, editor. *Modern Epidemiology* 2008. p. 144-5.

252. Szklo MN, FJ. Incomplete adjustment:residual confounding. *Epidemiology: Beyond The Basics*. 3rd ed. Burlington, MA: John & Bartlett Learning; 2012. p. 293-5.
253. ISUOG Practice Guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2013;41(1):102-13.
254. Van den Hof MC, Smithies M, Nevo O, Ouellet A. Directive clinique sur l'utilisation de l'échographie au premier trimestre. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2019;41(3):396-404.
255. Lucie Morin. Grossesse à risque élevé 2018. Available from: <https://www.chusj.org/fr/soins-services/C/complications-de-grossesse/complications-mere/Complications/Grossesse-a-risque-eleve>. 10 August 2020
256. Greenland S. Quantifying biases in causal models: classical confounding vs collider-stratification bias. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2003;14(3):300-6.
257. Nohr EA, Liew Z. How to investigate and adjust for selection bias in cohort studies. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2018;97(4):407-16.
258. Sainte-Justine C. Portrait de la clientèle du CHUSJ / 2015-2016. Available from: <https://www.chusj.org/fr/a-propos/documentation-corpora/rapports-annuels/2015-2016/Le-CHU-Sainte-Justine/Le-CHU-en-chiffres>. 13 august 2020
259. Centre Hospitalier Universitaire de Montréal. Rapport de gestion annuel 2016-2017: Centre Hospitalier Universitaire de Montréal; 2018. Available from: https://www.chumontreal.qc.ca/sites/default/files/201805/180522_rapport_annuel_2016_2017.pdf f. 31 juillet 2019
260. Kramer MS, Wilkins R, Goulet L, Seguin L, Lydon J, Kahn SR, et al. Investigating socio-economic disparities in preterm birth: evidence for selective study participation and selection bias. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2009;23(4):301-9.
261. Kahn JA, Lan D, Kahn RS. Sociodemographic factors associated with high-risk human papillomavirus infection. *Obstetrics and gynecology*. 2007;110(1):87-95.
262. Kramer MS, Goulet L, Lydon J, Seguin L, McNamara H, Dassa C, et al. Socio-economic disparities in preterm birth: causal pathways and mechanisms. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2001;15 Suppl 2:104-23.
263. Ali MS, Prieto-Alhambra D, Lopes LC, Ramos D, Bispo N, Ichihara MY, et al. Propensity Score Methods in Health Technology Assessment: Principles, Extended Applications, and Recent Advances. *Front Pharmacol*. 2019;10:973-.
264. Nørgaard M, Ehrenstein V, Vandenbroucke JP. Confounding in observational studies based on large health care databases: problems and potential solutions - a primer for the clinician. *Clin Epidemiol*. 2017;9:185-93.
265. Zhang X, Faries DE, Li H, Stamey JD, Imbens GW. Addressing unmeasured confounding in comparative observational research. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2018;27(4):373-82.
266. Lipsitch M, Tchetgen Tchetgen E, Cohen T. Negative Controls: A Tool for Detecting Confounding and Bias in Observational Studies. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2010;21(3).

267. Fuchs F, Monet B, Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PloS one*. 2018;13(1):e0191002.

9 Annexes

9.1 Figure 1. Classification des papillomavirus

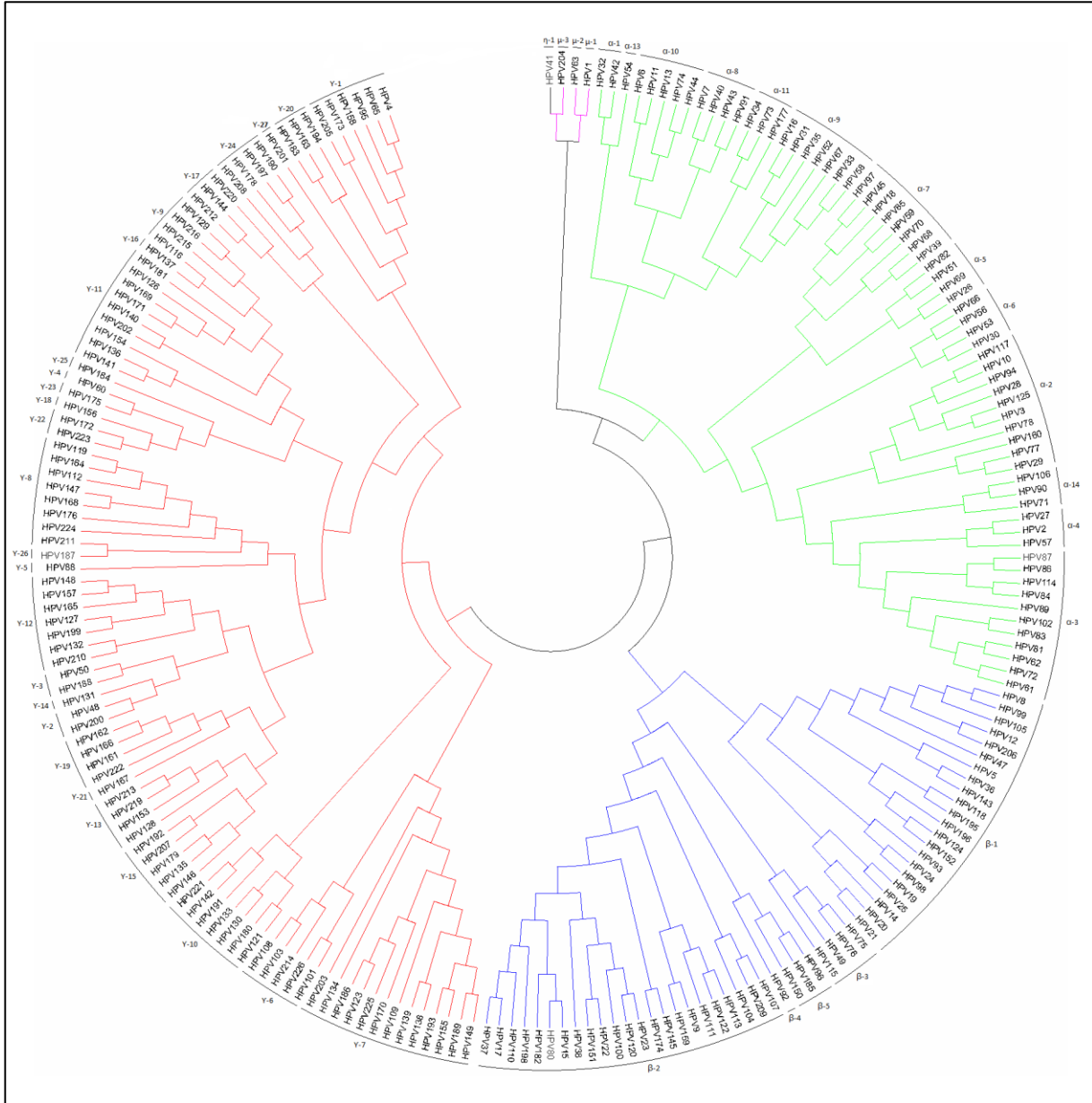
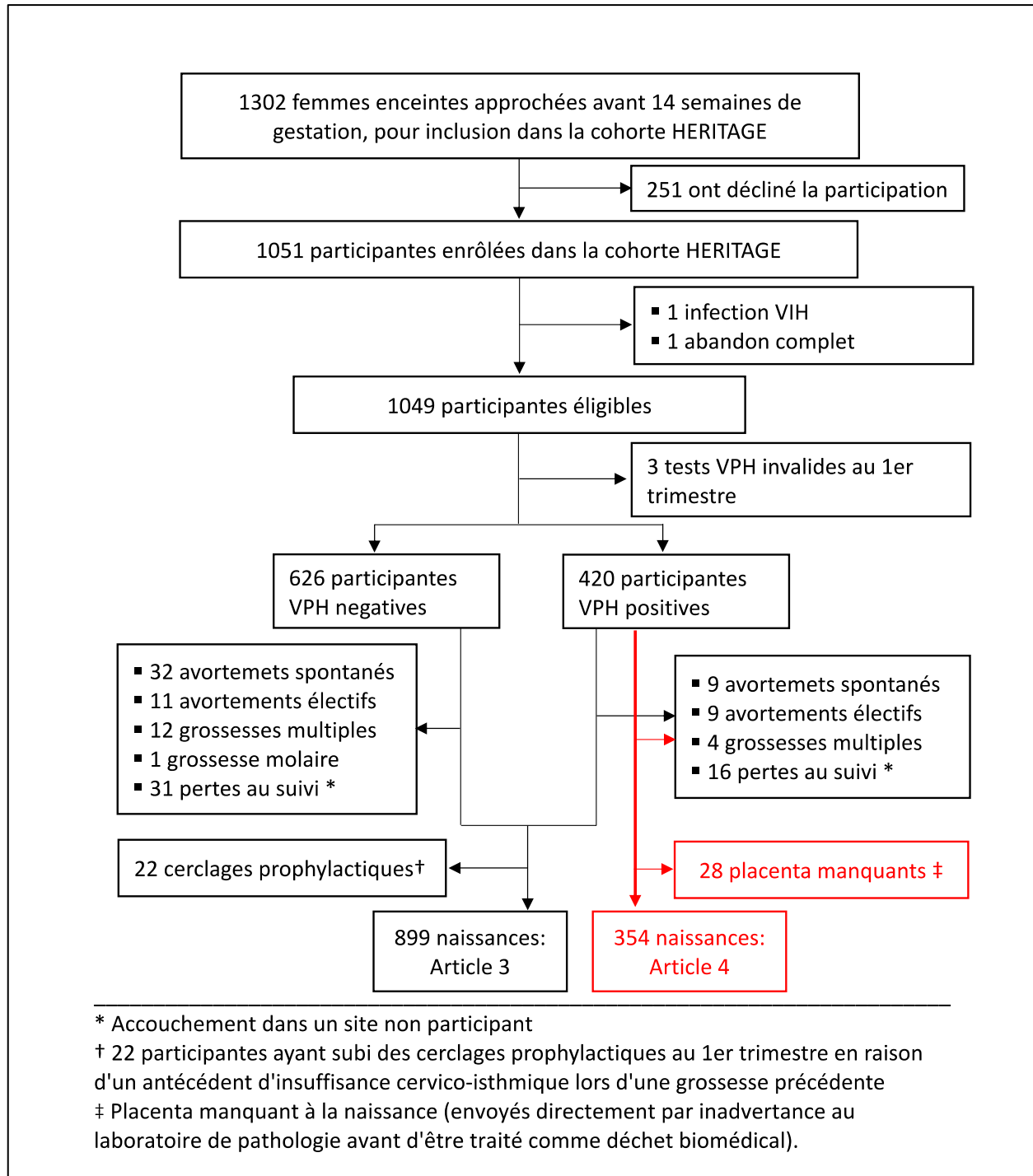


Figure supplémentaire 1, Les papillomavirus alpha, bêta, gamma, mu et nu sont présentés respectivement en vert, en bleu, en rouge, en rose et en noir. L'arbre phylogénétique est basé sur la partie L1 du génome,

Alpha, beta, gamma, mu and nu papillomaviruses are presented in green, blue, red, pink and black colors, respectively. The phylogenetic tree is based on the L1 part of the genome, The evolutionary history was inferred by using the Maximum Likelihood method based on the Tamura-Nei model (Tamura and Nei, 1993) and analyses were conducted in MEGA7 (Kumar et al, 2016). Figure reproduite avec permission de Elsevier Vorology (Copyright license agreement number 4863470945717).

9.2 Figure 2. Population à l'étude par rapport à l'ensemble de la cohorte HERITAGE.



9.3 Tableau 1. Incidence de l'infection VPH génitale

Auteur, Pays, année de publication (référence)	Période d'étude	Population	Âge moyen (+/- SD) autrement indiqué si différent	Spécimens et test VPH	Types VPH	Incidence par 1000 personnes-mois (IC 95%) autrement indiqué si différent
Ho, États-Unis d'Amérique, 1998 [1]	1992-1994	608 étudiantes (Université de New Brunswick, New Jersey)	20 ±3	Cervicovaginal (PCR ADN et Hybridation Southern blot)	VPH tout type	15,2 (12,2-18,0)
Franco, Brésil, 1999 [2]	1993-1997	1425 femmes à faible revenu participant à un programme de santé maternelle et infantile	33,33 (IQR 26-39)	Cervical (PCR ADN)	VPH tout type HR-VPH LR-VPH VPH-16 VPH-18	13,4 (11,4-15,7) 6,8 (5,4-8,4) 9,1 (7,5-10,9) 1,4 (0,8-2,1) 0,3 (0,1-0,7)
Woodman, England, 2001 [3]	1988-1992	1075 jeunes femmes avec cytologie normale et test VPH négatif	17,5 ±1,2	Cervical (PCR ADN)	VPH tout type VPH-16 VPH-18	15,7 (13,9-17,5) 3,2 (2,3-3,9) 2,0 (1,4-2,3)
Ahdieh, États-Unis d'Amérique, 2001 [4]	1993-1995	439 femmes VIH avec antécédents de consommation de drogues	32,4 (âge médian)	Cervical (PCR ADN)	VPH tout type VPH-16 VPH-18	6,2 1,4 1,0
Winer, États-Unis d'Amérique, 2003 [5]	1990-1997	553 étudiantes, État de Washington	19,2 ±0,5	Cervical, PCR ADN	VPH tout type VPH-16	16,2 (13,6-19,0) 4,6 (3,4-6,2)
Richardson, Canada, 2003 [6]	1996-1999	621 étudiantes (Universités McGill et Concordia)	23	Cervical, PCR ADN	VPH tout type HR-VPH LR-VPH VPH-16 VPH-18	19,0 (16,1-22,3) 14,0 (11,4-16,3) 12,4 (10,4-14,8) 5,2 (4,0-6,7) 1,9 (1,2-2,8)
Sellers, Canada, 2003 [7]	1999-2000	253 femmes suivies pour dépistage cytologique et ayant un test VPH négatif	32,7 ±9,4	Cervical, PCR ADN	VPH tout type	9,9% (6,6-14,4) †
Munoz, Colombie, 2004 [8]		1857 femmes sexuellement actives, âgées de 13 à 85 ans, dans les centres de dépistage du cancer du col de l'utérus et cliniques de planification familiale	Âge médian 32,3 (IQR, 26,5–39,2)	Cervical, PCR ADN	VPH tout type HR-VPH LR-VPH VPH-16 VPH-18	5,2 (4,6-5,8) 4,2 (3,7-4,7) 1,7 (1,4-2,0) 0,8 (0,7-1,1) 0,6 (0,4-0,8)
Trottier, Brésil, 2008 [9]	1993-1997	2462 (1957 négatives) femmes à faible revenu	32,7 ±8,8	Cervical, PCR ADN	VPH tout type HR-VPH	9,5 (8,8-10,2) 6,1 (5,6-6,6)

Auteur, Pays, année de publication (référence)	Période d'étude	Population	Âge moyen (+/- SD) autrement indiqué si différent	Spécimens et test VPH	Types VPH	Incidence par 1000 personnes-mois (IC 95%) autrement indiqué si différent
Velicer, Multicentre,* 2009 [10]	2004-2008	participant à un programme de santé maternelle et infantile	NR	Cervical et anal, PCR ADN	LR-VPH	5,0 (4,5-5,4)
		1827 femmes du groupe placebo d'un essai clinique sur la vaccination VPH			VPH-16	1,8 (1,6-2,1)
					VPH-6/11/16/18 (24-34 ans)	4,75 (3,90-5,70)
					VPH-6/11/16/18 (35-45 ans)	1,75 (1,28-2,40)
Trottier, Brésil, 2010 [11]	1993-1997	2455 femmes à faible revenu participant à un programme de santé maternelle et infantile	32,7 ±8,8	Cervical, PCR ADN	VPH tout type	9,6 (9,0-10,30)
					VPH espèce 7	2,1 (1,8-2,3)
					VPH espèce 9	3,9 (3,5-4,3)
Gonzalez, Espagne, 2011 [12]	2003-2006	526 femmes recrutées dans une clinique de planning familial	Âge médian 34 (IQR 27–41)	Cervical, PCR ADN	VPH tout type	2,38 (1,16-3,50)
Rositch, États-Unis d'Amérique, 2012 [13]	2008-2011	700 femmes âgées de 35-60 ans dans des cliniques d'obstétrique/gynécologie pour examen de routine	Âge médian 47 ans (IQR 42–52)	Cervical, PCR ADN	VPH tout type	11,5 (NR)
Brogaard, Danemark, 2014 [14]	1993-2002	922 femmes de 40 à 50 ans au hasard dans la région de Copenhague et ayant un test VPH négatif au recrutement	45 (NR)	Cervical, PCR ADN	HR-VPH	6,4%†
		2057 femmes de 22–32 ans sélectionnées au hasard dans la région de Copenhague et ayant un test VPH négatif au recrutement	28 (NR)	Cervical, PCR ADN	HR-VPH, âge : 47-48 ans	7,1% (2,9–11,3) ‡
Winer, États-Unis d'Amérique, 2016 [15]	2007-2010	420 femmes d'âge moyen (25-65 ans) utilisant des sites internet de rencontre	35,7 ±9,6	Autoprélèvement vaginal, PCR ADN	HR-VPH	24,6 (20,3-29,7)
					VPH- 16	3,8 (2,4-6,0)
					VPH-18	2,1 (1,1-3,8)
Sharon, États-Unis d'Amérique, 2017 [16]	2010-2012	164 jeunes femmes utilisant des sites internet de rencontre	22,0 ±1,7	Autoprélèvement vaginal, PCR ADN	HR-VPH	28,67 (21,58-38,0)
					VPH-16	3,66 (1,75-7,75)
					VPH-18	1,00 (0,25-4,00)

* Colombie, France, Allemagne, Philippines, Espagne, Thaïlande, et États-Unis d'Amérique.

† Incidence cumulée après un suivi médian de 13,5 mois, range 9,0–21,3).

‡ Incidence cumulée après 7 ans.

9.4 Tableau 2. Prévalence de l'infection VPH cervicale au Canada

Auteur, année [Référence]	Province, Période d'étude	Caractéristiques de la population source	Taille de l'échantillon	Spécimen, test VPH (Méthode de détection ADN et/ou de génotypage)	Types détectés	Prévalence (IC 95%) * †
Rohan, 1991 [17]	Ontario, 1990	Étudiantes en consultation ou dépistage de routine à la clinique de l'Université de Toronto Âge médian 23 (IQR 21-27)	105	Cervical, PCR ADN (E7/E6)	6, 11, 16, 18 et 33	VPH tout type : 18,1 (11,3-26,8) VPH-16 : 10,5 (5,3-18,0) VPH 6/11 : 3,0 (1,0-8,1)
Young, 1997 [18]	Manitoba, 1992-1995	Femmes en consultation médicale de routine au centre de santé communautaire centre-ville de Winnipeg 42% autochtones Âge : 73% moins de 30 ans	1263	Cervical, PCR ADN (MY09/MY11)	6, 11, 16, 18 et 31	VPH tout type : 32,5 (30,0-35,2) VPH-16: 12,6 (11,8-14,5) VPH-18 :11,8 (10,1-13,7)
Michael, 1999 [19]	Ontario, NR	Étudiantes Université Laurentienne, Sudbury Âge : 89.9% entre 15-25 ans	99	Cervical, PCR ADN (MY09/MY11 et dot blot hybridization)	6, 11, 16, 18, 31, 33 et 35	VPH tout type : 40,4 (30,7-50,7) VPH-16 : 11,1 (5,7-19,0) VPH-18 : 7,1 (2,9-14,0)
Sellers, 2000 [20]	Ontario, 1998-1999	Femmes en dépistage systématique en clinique de médecine familiale Âge : 15-49, 39% moins de 30 ans	955	Cervical, PCR ADN (MY09/MY11)	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 42, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59 et 68	VPH tout type : 13,3 (11,0-15,6) HR-VPH: 9,6 (7,6-11,6)
Richardson, 2000 [21]	Québec, 1992-1993	Étudiantes en dépistage de routine à la clinique de l'Université McGill Âge : 97% moins de 30 ans	375	Cervical, PCR ADN (MY09/MY11)	6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 59, 66, 68, 73, MM4, MM7 et MM8	VPH tout type : 22,7 (18,5-27,2) HR-VPH : 11,8 (8,7-15,4) LR-VPH : 6,2 (3,9-9,1)
Healey, 2001 [22]	Nunavut, 1999	Femmes en dépistage de routine 86% Inuit Âge médian 28 (range 13-79)	1284 (dont 6,9% avec LSIL ou HSIL)	Cervical, HC-II	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68	HR-VPH: 25,8(23,8–27,9)
Richardson, 2003 [6]	Québec, 1996-1998	Étudiantes à Montréal Âge médian 21 (17-42)	607	Cervical, PCR (MY09/MY11)	6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51,	HR-VPH: 21,8 (NR) LR-VPH : 14,8 (NR)

Auteur, année [Référence]	Province, Période d'étude	Caractéristiques de la population source	Taille de l'échantillon	Spécimen, test VPH (Méthode de détection ADN et/ou de génotypage)	Types détectés	Prévalence (IC 95%) * †
					52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 66, 68, 73, 82, 83 et 84	VPH-16 : 7,0 (NR)
Koushik, 2005 [23]	Québec, 2001-2003	Femmes en dépistage de routine sans anomalies cervicales Âge moyen 31,7 ±10,0	760	Cervical, PCR ADN (MY09/MY11) Ø	6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 89 et IS39.	VPH tout type: 31,2 (27,9-34,5) HR-VPH : 18,0 (15,4-20,9) LR-VPH : 13,2 (10,8-15,8)
Mayrand, 2006 [24]	Québec Terre-Neuve	Âge 30-69 ans Âge médian 42 (St. John's) 44 (Montréal)	3945 (Québec) 4265 (Terre-Neuve)	Cervical, HC-II	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68	HR-VPH: 6,5 (5,7-7,3) HR-VPH: 4,2 (3,6-4,8)
Kapala, 2007 [25]	Ontario, période NR	Femmes en dépistage annuel Age ?	222	Cervical, HC-II	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68	HR-VPH: 15,8 (11,6-21,1)
Hamlin-Douglas, 2008 [26]	Québec (Nunavik), 2002-2007	Femmes Inuites âgées de 15-69 ans, âge moyen 35,9 ±14,4	489	Cervical, PCR ADN (MY09/MY11)	6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 (IS39 et MM4), 83 et 84	VPH tout type : 25,4 (21,6-29,5) HR-VPH: 17,0 (13,8-20,6) LR-VPH : 14,3 (11,3-17,7) VPH16/18 : 4,9 (3,2-7,2)
Moore, 2009 [27]	Colombie Britannique, 2004	Femmes en dépistage systématique Âge 13-86 ans	4003	Cervical, PCR ADN (GP5+/GP6+)	Tout type VPH (dont les HR-VPH détectés sont : 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, et 82)	VPH tout type : 12,3 (11,3-13,3) HR-VPH: 10,6 (9,6-11,6) VPH16/18 : 9,3 (8,5-10,3) VPH-6/11 : 3,3 (2,8-3,9)
Burchell, 2010 [28]	Québec, 2005-2008	Étudiantes à Montréal Âge médian 21 (range 18-26)	263	Autoprélèvement cervico-vaginal, PCR (Roche Linear array)	HR-VPH : 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 LR-VPH : 6, 11, 26, 34, 40, 42, 44, 53, 54, 61, 62, 67, 69, 70, 71, 72, 81, 83, 84, 89	VPH tout type : 55,9 (49,7-62,0) HR-VPH: 43,0 (36,9-49,2) LR-VPH : 41,8 (35,8-48,0)

Auteur, année [Référence]	Province, Période d'étude	Caractéristiques de la population source	Taille de l'échantillon	Spécimen, test VPH (Méthode de détection ADN et/ou de génotypage)	Types détectés	Prévalence (IC 95%) * †
Roteli-Martins, 2011 [29]	Canada (Province NR), 2000	Femmes bonne santé en consultation gynécologique de routine, ≤ 4 partenaires sexuels à vie Âge 15-25 ans Âge moyen 21,1 ± 2,1 ans	185	Cervical, PCR ADN (Line Probe assay: LiPA25 system)	HR-VPH: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68/73 LR-VPH: 6, 11, 34, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 70 et 74	VPH tout type : 23,5 (17,6-30,3) VPH16/18 : 7,7 (4,3-12,5)
Demers, 2012 [30]	Manitoba, 2008	Dépistage opportuniste Âge médian 44 Âge médian 31 (VPH+) Âge médian 45 (VPH-)	517	Cervical, PCR ADN (Luminex assay)	HR-VPH : 16, 18, 26, 30, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82 et 85 LR-VPH: 6, 11, 13, 32, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 71, 72, 74, 81, 83, 84, 86, 87, 89, 90 et 91	VPH tout type : 17,2 (14,1-20,8) VPH 16/18 : 2,7 (1,5-4,5) VPH 6/11 : 0,6 (0,1-1,7)
Ogilvie, 2013 [31]	Colombie Britannique, 2010-2011	Femmes en dépistage systématique Âge médian 39 ans (15-69)	4330 †	Cervical, PCR AND (Roche Linear Array, HC-II et Roche Cobas 4800)	37 types VPH dont 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68	HR-VPH: 12,2 (11,3-13,3) par HC-II VPH-16: 2,7 (2,2-3,2) par Roche Linear Array VPH-18: 1,1% (0,8-1,5) par Roche Linear Array
Jiang, 2013 [32]	Territoires Nord-Ouest Nunavut Labrador Yukon	Dépistage opportuniste/programmé Femmes ≥ 14 ans Age médian 32 58% autochtones	13379	Cervical, PCR ADN (Luminex assay)	HR-VPH : 16, 18, 26, 30, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82 et 85 LR-VPH: 6, 11, 13, 32, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 71, 72, 74, 81, 83, 84, 86, 87, 89, 90 et 91	VPH tout type : 21,6 (20,9-22,3) HR-VPH: 20,5 (19,8-21,2) LR-VPH : 10,2 (9,7-10,7) VPH-16 : 3,6 (3,3-4,0) VPH-18 : 1,8 (1,5-2,0) VPH-6 : 0,8 (0,7-1,0) VPH-11 : 0,2 (0,1-0,3)
Severini, 2013 [33]	Labrador, 2010	Femmes en dépistage de routine Âge médian 35 (range 13-86)	1239	Cervical, PCR ADN (Luminex assay)	HR-VPH : 16, 18, 26, 30, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82 et 85	HR-VPH : 11,6 (9,9-13,5) VPH-16 : 1,9 (1,2-2,8) VPH-18 : 0,8 (0,4-1,5)

Auteur, année [Référence]	Province, Période d'étude	Caractéristiques de la population source	Taille de l'échantillon	Spécimen, test VPH (Méthode de détection ADN et/ou de géotypage)	Types détectés	Prévalence (IC 95%) * †
					LR-VPH: 6, 11, 13, 32, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 71, 72, 74, 81, 83, 84, 86, 87, 89, 90 et 91	
Louvanto, 2014 [34]	Québec, 2011-2013	Femmes en dépistage systématique Âge 30-65 ans	23739 (dont 210 avec anomalies cervicales) ‡	Cervical, HC-II	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68	HR-VPH : 6,9 (6,6-7,3)
Goggin, 2017 [35]	Québec, 2013-2014	Femmes Âgées de 17-29 ans	1715 (dont 1039 vaccinées)	Autoprélèvement cervico-vaginal, PCR (Roche Linear array)	6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84 et 89	VPH tout type : 39,4 (37,0-41,7) VPH 6/11/16/18 : 5,0 (4,0-6,1) VPH- 31/33/45 : 4,2 (3,3-5,3)

Abréviations : VPH (Virus du papillome Humain), ADN (Acide désoxyribonucléique), IQR (interquartile range), PCR (Polymerase Chain Reaction), NR (Non rapporté), HC-II (Hybrid Capture 2), LSIL (Low grade squamous intraepithelial lesion), HSIL (High grade squamous intraepithelial lesion), LR-VPH (Low risk VPH), HR-VPH (High risk VPH),

*Prévalence de détection de VPH par tests moléculaires chez les femmes sans anomalies cervicales. Cependant, si une étude a inclus des femmes avec anomalies cervicales, les précisions sont données sur le nombre de femmes avec anomalies cervicales

† Si les proportions ne sont pas rapportées dans l'article, elles sont calculées (rapport du nombre de cas détectés positivement sur le nombre total de femmes détectées) et leurs intervalles de confiance à 95% ont été calculés par estimation binomiale exacte

‡ Femmes issues de la population générale dont certaines pourraient avoir des anomalies cervicales.

9.5 Tableau 3. Facteurs de risque de l'accouchement prématuré

	Countries				Comparator US state
	Czech Rep.	New Zealand	Slovenia	Sweden	California
Previous PTB	5.2 (5.1-5.4)**	5.7 (5.3-6.1)**	4.6 (4.2-5.0)**	6.0 (5.8-6.2)**	5.0 (4.7-5.2)**
Preeclampsia	4.8 (4.6-5.0)**	3.4 (3.3-3.6)**	2.8 (2.4-3.2)**	5.7 (5.4-5.9)**	4.2 (4.1-4.3)**
Diabetes (chronic)	3.4 (3.0-3.7)**		1.9 (1.4-2.5)**	3.6 (3.4-3.9)**	
Hypertension (chronic)			2.1 (1.8-2.5)**	1.7 (1.4-2.0)**	3.0 (2.9-3.2)**
Maternal Age					
Age > 40	1.8 (1.7-1.9)**	1.3 (1.1-1.4)**	1.6 (1.4-1.9)**	1.4 (1.3-1.5)**	1.5 (1.5-1.6)**
Age 35-40	1.4 (1.3-1.4)**	1.2 (1.1-1.2)**	1.4 (1.3-1.5)**	1.2 (1.2-1.2)**	1.3 (1.2-1.3)**
Age < 20	1.1 (1.0-1.1)**	1.1 (1.0-1.2)	1.1 (1.0-1.3)	0.9 (0.8-1.0)*	1.0 (1.0-1.0)
Nulliparous	1.5 (1.5-1.6)**	1.4 (1.4-1.5)**	1.6 (1.5-1.7)**	2.1 (2.1-2.2)**	1.2 (1.1-1.2)**
ART			1.7 (1.5-1.9)**	1.3 (1.3-1.4)**	1.7 (1.5-1.9)**
Drug use (illicit)	1.7 (1.5-1.9)**				
Ethnicity					
Ethnicity (other)					1.7 (1.6-1.7)**
Ethnicity (Non-Hispanic Black)					1.6 (1.6-1.6)**
Ethnicity (Asian)		1.0 (0.9-1.0)			1.3 (1.2-1.3)**
Ethnicity (Hispanic)					1.2 (1.2-1.2)**
Ethnicity (Pacific P)		0.9 (0.8-1.0)**			
Ethnicity (MELAA)		1.1 (1.0-1.2)			
Ethnicity (Maori)		1.0 (1.0-1.0)			
Smoking	1.3 (1.3-1.3)**	1.6 (1.5-1.7)**	1.3 (1.2-1.4)**	1.3 (1.3-1.4)**	1.4 (1.3-1.4)**
Diabetes (gestational)	1.3 (1.3-1.4)**	1.9 (1.8-2.1)**	1.3 (1.2-1.5)*	0.9 (0.8-1.0)*	1.3 (1.3-1.3)**
Hypertension (gestational)	1.3 (1.2-1.3)**		1.6 (1.4-1.8)**	0.6 (0.5-0.7)**	
BMI					
BMI (underweight)			1.4 (1.3-1.6)**	1.3 (1.2-1.4)**	1.3 (1.2-1.3)**
BMI (overweight)			0.9 (0.9-1.0)	1.0 (1.0-1.1)**	1.0 (1.0-1.0)
BMI (obese – class I)			0.9 (0.8-1.0)	1.1 (1.1-1.2)**	1.0 (1.0-1.1)**
BMI (obese – class II & III)			0.8 (0.7-0.9)	1.3 (1.3-1.4)**	1.1 (1.1-1.1)**
Education					
Less than high school grad	1.4 (1.4-1.5)**		1.2 (1.1-1.3)**	1.2 (1.2-1.3)**	1.3 (1.3-1.4)**
High school grad but no college	1.1 (1.0-1.1)**		1.0 (1.0-1.1)	1.1 (1.1-1.1)**	1.3 (1.2-1.3)**
Some college	1.0 (1.0-1.1)		0.9 (0.9-1.0)	1.1 (1.0-1.1)**	1.2 (1.2-1.3)**
Previous CS	1.2 (1.2-1.3)**	1.2 (1.1-1.3)**	1.2 (1.1-1.3)**	1.3 (1.3-1.4)**	1.3 (1.3-1.3)**
Male baby	1.2 (1.2-1.2)**	1.2 (1.2-1.3)**	1.2 (1.1-1.2)**	1.1 (1.1-1.2)**	1.2 (1.2-1.2)**
No prenatal care before 20 wk	1.7 (1.7-1.8)**	1.1 (1.0-1.2)	1.1 (1.0-1.3)		1.1 (1.1-1.2)**
Single	1.2 (1.1-1.2)**		0.9 (0.9-1.0)	1.0 (1.0-1.1)	
Unemployed				1.0 (1.0-1.0)*	
Migration foreign born				1.0 (1.0-1.0)	0.8 (0.8-0.9)**
Poverty					
Poverty Q5		1.1 (1.0-1.1)			
Poverty Q4		1.1 (1.0-1.1)			
Poverty Q3		1.0 (1.0-1.1)			
Poverty Q2		1.0 (1.0-1.1)			

■ p < 0.05 ■ Not significant

Les odds ratios pour chaque facteur de risque ont été calculés à l'aide de cinq modèles de régression logistique indépendants. La signification statistique a été définie avec $p < 0,05$,

La largeur des lignes ombrées est proportionnelle aux rapports de cotes rapportés,

Une valeur manquante indique que les données sur le facteur de risque n'étaient pas disponibles.

Pour les variables catégorielles, les catégories de référence étaient les 20 à 34 ans (âge), les Blancs non hispaniques (origine ethnique), un IMC normal (IMC de 18,5 à 24,9), le niveau de scolarité le plus élevé (diplômé d'université ou plus), les moins démunis (quintile de pauvreté Q1),

IMC, indice de masse corporelle; MELAA: Middle Eastern, Latin American or African (du Moyen-Orient, Latino-Américaine ou Africaine); PTB : preterm birth (naissance prématuré); ART: assisted reproductive technology (technologie de procréation assistée); CS: cesarean section (césarienne); 20wk: 20 weeks (20 semaines); Pacifique P: Pacific people (originaire du Pacifique);

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Tableau en accès libre à partir de: Cross-Country Individual Participant Analysis of 4.1 Million Singleton Births in 5 Countries with Very High Human Development Index Confirms Known Associations but Provides No Biologic Explanation for 2/3 of All Preterm Births

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5021369/pdf/pone.0162506.pdf>

9.6 Tableau 4a. Prévalence du VPH dans le placenta

Auteur, année [Référence]	Pays, période d'étude	Critères d'inclusion	Âge moyen \pm SD ou autrement spécifié	Méthode de détection (types VPH détectés)	VPH positif (n)	Taille d'échantillon (N)	Prévalence % (n/N) Par ordre croissant
Hahn, 2013[36]	Corée du Sud, 2010-2011	Femmes en bonne santé et enceintes de >36 semaines		PCR ADN (HR-VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 68, 82 et LRVPH 6, 11, 30, 32, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 62, 69, 70, 72, 81, 84, 90, 91)	0	469	0,0
Eppel, 2000 [37]	Autriche	Femmes enceintes avec suspicion d'anomalies fœtales congénitales	29,5 \pm 6,0	PCR ADN sur les biopsies de placenta (VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68)	0	147	0,0
Sifakis, 1998 [38]	Grèce	Avortements spontanés entre 6-20 semaines	28,2 \pm Non rapporté	PCR ADN (HPV-16)	0	102	0,0
Lee, 2013 [39]	Corée du Sud, 2009-2010	Femmes en bonne santé avec une grossesse unique <14 semaines	Âge médian 31 (range, 20-43)	PCR ADN (VPH 6, 11, 16, 18, 26, 30, 31-35, 39, 40, 42, 45, 51, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 70, 72, 73, 81, 84, 90 et 91)	5	152	3,3
Koskima, 2012 [40]	Finlande, 1998-2001	Femmes enceintes en bonne santé, 3 ^e trimestre	Âge médian 25,5 (range, 18-46)	PCR ADN (LRVPH 6, 11, 42, 43, 44, 70 et HRVPH 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82)	13	306	4,2
Sarkola, 2008 [41]	Finlande, 1998-2002	Femmes enceintes, 3 ^e trimestre	25,5 (range, 18-46)	PCR ADN (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 54, 56, 58)	13	306	4,2
Worda, 2005 [42]	Autriche, 2002-2003	Femmes enceintes sans signes d'infection VPH ni complications obstétricales	35,0 \pm 3,5	Hybrid Capture-II et PCR ADN (VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68)	8	153	5,2
Weyn, 2011 [43]	Belgique, 2008-2010	Femmes enceintes avec un risque élevé d'anomalies chromosomiques	Non rapporté	PCR ADN (VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 74)	2	35	5,7
Matovina, 2004 [44]	Croatie	Femmes enceintes admises pour un avortement spontané entre 4 et 19 semaines	32 (range, 18-46)	PCR ADN (VPH 16, 18)	8	108	7,4

Auteur, année [Référence]	Pays, période d'étude	Critères d'inclusion	Âge moyen \pm SD ou autrement spécifié	Méthode de détection (types VPH détectés)	VPH positif (n)	Taille d'échantillon (N)	Prévalence % (n/N) Par ordre croissant
Ambühl, 2017 [45]	Danemark, 2014-2016	Femmes recrutées dans différents hôpitaux (salles d'accouchement)	27,8 \pm 5,3 (VPH-) 23,4 \pm 4,7 (VPH+)	PCR ADN et Hybridation in situ (6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, and 82)	31	271	11,4
Mosbah, 2017 [46]	Égypte, 2015-2016	Accouchements prématurés et accouchements à terme sans complications médicales ou obstétricales	24,0 \pm 4,1 (accouchement prématuré) 23,8 \pm 4,6 (accouchement à terme)	Real time PCR-DNA (HPV-6, 11, 16 and 18)	12	103	11,7
Burgeute, 1999 [47]	France, Suisse et Allemagne	Femmes enceintes avec suspicion d'anomalies fœtales	Non rapporté (range, 18-46)	PCR ADN (VPH 16,18)	25	208	12,0
Skoczynski, 2011	Pologne, 2009-2010	Avortements spontanés et accouchements à terme	31,9 \pm 4,9 (VPH+) 29,5 \pm 5,7 (VPH-)	PCR ADN (VPH 16,18)	28	129	21,7
Notre étude, 2020	Canada, 2010-2016	Femmes enceintes en consultation prénatale avec infection VPH cervico-vaginale \leq 14 semaines	30,3\pm4,4 (VPH+) 30,3\pm4,5 (VPH-)	Linear Array assay (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 89)	78	354	22,0
Rombaldi, 2008 [48]	Brésil, 2005-2007	Femmes enceintes en avec infection VPH cervico-vaginale entre 4 et 42 semaines	24,3 \pm 8,3 (VPH+) 23,8 \pm 8,2 (VPH-)	PCR ADN (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61,66, 68, 70, 72, 73, 81, 82, CP6108)	12	49	24,5
Gomez, 2008 [49]	États-Unis d'Amérique	Accouchements prématurés spontanés <37 semaines, avec ou sans prééclampsie et accouchement à terme	28,1 \pm 6,5	PCR ADN (VPH 6, 11, 16, 18)	29	108	26,9
Srinivas, 2006 [50]	États-Unis d'Amérique, 2002-2004	Cas d'avortement spontané entre 14-23 semaines et Cas d'avortement provoqué au 2d trimestre à la suite des anomalies congénitales ou indication médicale	26,7 \pm 7,2 (Avortement spontané) 29,3 \pm 7,8 (Avortement provoqué)	PCR ADN (VPH 6, 11, 16, 18)	53	120	44,2

Auteur, année [Référence]	Pays, période d'étude	Critères d'inclusion	Âge moyen ±SD ou autrement spécifié	Méthode de détection (types VPH détectés)	VPH positif (n)	Taille d'échantillon (N)	Prévalence % (n/N) Par ordre croissant
Hermonat, 1997 [51]	États-Unis d'Amérique	Avortements spontanés et électifs	Non rapporté	PCR ADN (VPH 16, 18)	18	40	45,0
Uribarren-Berrueta, 2012 [52]	Mexique	Femmes enceintes en bonne santé en consultation prénatale >24 semaines	Âge moyen 29 (range, 15-39)	PCR ADN (VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39)	34	52	65,4
Malhomme, 1997 [53]	France, Allemagne	Produits de curetage après avortement	Non rapporté	PCR ADN (VPH 11, 16, 18)	20	28	71,4
Slatter, 2015 [54]	Nouvelle Zélande, 2009-2014	Les grossesses normales et compliquées de prématurité, de diabète, de prééclampsie et de retard de croissance intra-utérine	30,7±6,2 (VPH-) 31,1±5,5 (VPH+)	Immuno-histochimie, Hybridation in situ, PCR, Western blot et microscopie électronique (HPV-6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 68)	253	339	74,6
Chisanga, 2015 [55]	Zambie, 1998-2004	Femmes VIH+ et VIH- en travail d'accouchement	?	PCR ADN (6, 16, 90)	170	200	85,0

9.7 Tableau 4b. Prévalence du VPH cervico-vaginal pendant la grossesse

Auteur, année [Référence]	Pays, période d'étude	Critères d'inclusion	Âge moyen \pm SD ou autrement spécifié	Méthode de détection (types VPH détectés)	VPH positif (n)	Taille d'échantillon (N)	Prévalence % (n/N) Par ordre croissant
Tenti, 1997 [56]	Italie, 1995-1996	Femmes enceintes à terme	Âge médian 30 (range, 16-43)	PCR ADN (VPH, 16, 18)	41	752	5,5
Chang-Claude, 1996 [57]	Allemagne, 1987-1990	Femmes enceintes sans complications en 1 ^{er} ou 2 ^e trimestres	29,7	Hybrid Capture (Viratype) (VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35)	4	52	7,7
De Roda Husman, 1995 [58]	Pays-Bas	Femmes enceintes sans anomalies cervicales	Non rapporté	PCR ADN (VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33)	68	709	9,6
Soares, 1990 [59]	Finlande	Femmes enceintes	33	Virapap/Viratype (VPH 16, 18, 31, 33, 35)	72	748	9,6
Chan, 2002 [60]	Chine,	Femmes enceintes en consultation prénatale de routine	28,9 \pm 5,0	PCR ADN (VPH 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 53, 54, 57, 58)	31	308	10,1
Tseng, 1992 [61]	Chine	Femmes enceintes en 3 ^e trimestre	Non rapporté	PCR ADN (VPH 16)	6	52	11,5
Takakuwa, 2006 [62]	Japon, 2000-2001	Femmes enceintes sans risque élevé d'infections sexuellement transmissible	Non rapporté	PCR ADN (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 66, 68)	148	1183	12,5
Schmeink, 2012 [63]	Pays-Bas, NR	Femmes suivies au cours d'une étude longitudinale non dépistées pour anomalies cervicales	27,4 (\pm 1,6)	PCR ADN (LR-VPH 6, 11, 34, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 66, 70, 74 et HRVPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73)	6	47	12,8
Hong, 2013 [64]	Chine, 2006-2010	Femmes enceintes en bonne santé	29,9 (range, 20-44)	PCR ADN (VPH 6, 11, 43, 16, 18, 33, 56 et 58)	422	3139	13,4
Hahn, 2013 [36]	Corée du Sud, 2010-2011	Femmes en bonne santé et enceintes de >36 semaines	Non rapporté	PCR ADN (HR-VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 68, 82 et LRVPH 6, 11, 30, 32, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 62, 69, 70, 72, 81, 84, 90, 91)	72	469	15,4
Skoczynski, 2013 [65]	Pologne, NR	Femmes enceintes sans anomalies cervicales	Non rapporté	PCR ADN (VPH 11)	22	135	16,3
Koskima, 2012 [40]	Finlande, 1998-2001	Femmes enceintes en bonne santé, 3 ^e trimestre	Âge médian 25,5 (range, 18-46)	PCR ADN (LR-VPH 6, 11, 42, 43, 44, 70 et HRVPH 16, 18, 26, 31,	54	329	16,4

Auteur, année [Référence]	Pays, période d'étude	Critères d'inclusion	Âge moyen ±SD ou autrement spécifié	Méthode de détection (types VPH détectés)	VPH positif (n)	Taille d'échantillon (N)	Prévalence % (n/N) Par ordre croissant
				33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82)			
Sarkola, 2008 [41]	Finlande, 1998-2002	Femmes enceintes, 3 ^e trimestre	25,5 (range, 18-46)	PCR ADN (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 54, 56, 58)	49	298	16,4
Zlatkov, 2003 [66]	Bulgarie,	Femmes enceintes <12 semaines	26,5	In Situ Hybridization (VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33)	29	164	17,7
Domza, 2011 [67]	Lituanie, 2008-2010	Femmes enceintes en bonne santé en consultation prénatale de routine	Non rapporté	PCR ADN (VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 39, 51, 52, 56, 58, 56, 59)	38	213	17,8
Smith, 1991 [68]	États-Unis d'Amérique, 1987-1989	Femmes enceintes	24,7	Virapap/Viratypage (VPH 16, 18, 31, 33, 35)	13	72	18,1
Park, 2012 [69]	Corée du Sud, NR	Femmes en bonne santé et enceintes de >36 semaines	Âge moyen 32,8	PCR ADN (HR-VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68 et LRVPH 6, 11, 34, 40, 42, 43, 44, 54, 70)	55	291	18,9
Puranen, 1997 [70]	Finlande, 1981-?	Femmes enceintes	29,2±5,6	PCR ADN (VPH 2, 6, 7, 11, 16, 18, 30, 31, 33, 53, 66)	20	105	19,0
Conde-Ferraz, 2013 [71]	Mexique, NR	Femmes enceintes aux services de soins obstétricaux de deux hôpitaux de sécurité sociale, Merida, Yucatan	27 (range, 14-47)	PCR ADN (VPH 6, 11, 16, 18 et 58)	55	277	19,9
Kim, 2013 [72]	Corée du Sud, 2009-2010	Femmes en bonne santé, âgées de 18 ans et plus avec une grossesse intra-utérine confirmée par échographie	Âge médian 31 (range, 19-46)	PCR ADN (VPH 6, 11, 16, 18, 26, 30, 31-35, 39, 40, 42-45, 51-56, 58, 59, 61, 62, 66-70, 72, 73, 81-84, 90 et 91)	78	380	20,5
Deng, 2005 [73]	Chine, 1999-2000	Femmes enceintes sans condylomes génitaux	Non rapporté	PCR ADN (VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33)	12	55	21,8
Tseng, 1998 [74]	Chine, 1994-1995	Femmes enceintes en 3 ^e trimestre	27,1±6,1	PCR ADN (VPH 16, 18)	35	160	21,9
Lee, 2013 [39]	Corée du Sud, 2009-2010	Femmes en bonne santé avec une grossesse unique <14 semaines	Âge médian 31 (range, 20-43)	PCR ADN (VPH 6, 11, 16, 18, 26, 30, 31-35, 39, 40, 42, 45, 51, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 70, 72, 73, 81, 84, 90 et 91)	37	153	24,2

Auteur, année [Référence]	Pays, période d'étude	Critères d'inclusion	Âge moyen ±SD ou autrement spécifié	Méthode de détection (types VPH détectés)	VPH positif (n)	Taille d'échantillon (N)	Prévalence % (n/N) Par ordre croissant
Castellsagué, 2009 [75]	Espagne, 1997-2000	Femmes enceintes à haut risque potentiel d'infection VPH (haut risque sexuel, antécédent de lésions liées aux VPH)	Non rapporté	PCR ADN, (VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 39)	28	115	24,3
Eppel, 2000 [37]	Autriche, 1997-1998	Femmes enceintes avec suspicion d'anomalies fœtales congénitales	29,5±6,0	Hybrid Capture II sur les prélèvements cervicaux	44	179	24,6
Freitas, 2009 [76]	Brésil, 1999	Femmes enceintes en consultation externe	25,6	PCR (VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35)	10	39	25,6
Smith, 2004 [77]	États-Unis, 1997-2000	Femmes enceintes en consultation prénatale de routine	29 (range, 18-44)	PCR ADN (VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 39, 51, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 66, 69, 70, 83, 84,)	117	450	26,0
Schneider, 1987 [78]	Allemagne, 1985-1986	Femmes enceintes avec un Pap-test négatif	27,6	Southern blot hybridization, (VPH 11, 16, 18)	26	92	28,3
Aydin, 2010 [79]	Turquie, NR	Femmes enceintes au 1 ^{er} trimestre en consultation prénatale	30,6±7,4	PCR ADN (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68)	48	164	29,3
Veress, 1996 [80]	Hongrie	Femmes enceintes avec cytologie et colposcopie normales		PCR ADN (VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 52, 58)	12	39	30,8
Fife, 1999 [81]	États-Unis	Femmes enceintes recrutées en clinique de gynéco-obstétrique et en clinique d'infections transmises sexuellement	22,8±9,2	Hybrid Capture (Viratype) (VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 56)	76	245	31,0
Fife, 1996 [82]	États-Unis d'Amérique	Femme enceinte au 1 ^{er} trimestre en consultation prénatale de routine	22,8±9,2	Hybrid Capture (Viratype) (VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 56)	76	245	31,0
Morrison, 1996 [83]	États-Unis d'Amérique, 1988	Femmes enceintes	25,6 (range, 14-58)	Southern blot (VPH 16, 18)	39	114	34,2
Czegledy, 1989 [84]	Hongrie	Femmes enceintes en bonne santé sans ou avec cytologie normale	28,2	In Situ Hybridization, (VPH 6, 11, 16, 18)	35	101	34,7

Auteur, année [Référence]	Pays, période d'étude	Critères d'inclusion	Âge moyen \pm SD ou autrement spécifié	Méthode de détection (types VPH détectés)	VPH positif (n)	Taille d'échantillon (N)	Prévalence % (n/N) Par ordre croissant
Pereira, 2010 [85]	Brésil, 2003	Femmes enceintes	25,4 \pm 6,4	Hybrid Capture II (HR-VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 et LR-VPH 6, 11, 42, 43, 44)	131	371	35,3
Kemp, 1992 [86]	États-Unis d'Amérique, 1989	Femmes en consultation gynécologique, colposcopie ou en planification familiale	22,5	PCR ADN et Virapap/Viratype (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 41, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 56)	42	115	36,5
Worda, 2005 [42]	Autriche, 2002-2003	Femmes enceintes sans signes d'infection VPH ni complications obstétricales	35,0 \pm 3,5	Hybrid Capture II et PCR ADN (VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68)	56	153	36,6
Pandey, 2019 [87]	Inde, 2015-2016	Femmes en bonne santé en consultation prénatale avant 14 semaines	28,1 \pm 4,6 (VPH+) 27,3 \pm 3,6 (VPH-)	PCR PGMV09/11 et GP5+/GP6+ primers (HPV 16, 18, 29, 32, 35, 45, 51, 52, 54, 56, 61, 82, 84, 87 et 97)	41	104	39,4
Zuo, 2011 [88]	États-Unis d'Amérique, 1996-2008	Rapports d'examen cytologiques des femmes enceintes pendant la période d'étude	Âge médian 23 (IQR, 20-28)	Hybrid Capture II (HR-VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 68)	160	387	41,3
Notre étude, 2020	Canada, 2010-2016	Femmes enceintes \leq 14 semaines	31,7\pm4,6 (VPH+) 30,7\pm4,7 (VPH-)	Linear Array assay (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, et 89)	378	899	42,0
Yamasaki, 2011 [89]	Japon, 2007-2010	Femmes enceintes en consultations prénatales et de dépistage cervical	30 (Non rapporté)	PCR ADN (VPH 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 89)	49	79	62,0
Uribarren-Berrueta, 2012 [52]	Mexique	Femmes enceintes en bonne santé en consultation prénatale >24 semaines	Âge moyen 29 (range, 15-39)	PCR ADN (VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39)	54	72	75,0
Rombaldi, 2008 [48]	Brésil, 2005-2007	Femmes enceintes en avec infection VPH cervico-vaginale entre 4 et 42 semaines	26,6 \pm 7,7 (range 14-41)	PCR ADN (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 66, 68, 70, 72, 73, 81, 82, CP6108)	49	63	77,8

Auteur, année [Référence]	Pays, période d'étude	Critères d'inclusion	Âge moyen \pm SD ou autrement spécifié	Méthode de détection (types VPH détectés)	VPH positif (n)	Taille d'échantillon (N)	Prévalence % (n/N) Par ordre croissant
Vankandondera, 2019 [90]	Kenya, 2005- 2008	Femmes enceintes VIH positives \leq 36 semaines	28,1 \pm 4,8 (VPH+) 27,2 \pm 5,3 (VPH-)	INNO-LiPA HPV genotyping extra essay (HR-HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, and 69 and LR-HPV: 6, 11, 26, 40, 43, 44, 53, 54, 66, 70, 71, 73, 74, et 82)	241	245	98,4

9.8 Tableau 5. Motifs de non-participation

Motif refus	n	%
Participe déjà dans une étude	6	2,4
Pas de temps	22	8,8
Ne veut pas de stress	17	6,8
Âge gestationnel >14 semaines	3	1,2
Accouchement ailleurs	13	5,2
Ne parle ni français ni anglais	6	2,4
Veut une IVG	15	6,0
Mari refuse	6	2,4
Trop loin	8	3,2
Pas intéressée	13	5,2
Ne veut pas prise sang	11	4,4
Ne veut pas de frottis	24	9,6
Trop de visites	75	29,9
Autres	32	12,7
Total	251	100

9.9 Tableau 6. Description des variables utilisées dans l'article 3 à partir des questionnaires HERITAGE

Variable	Description des codes des données brutes	Nettoyage et recodage	Source
Âge maternel	Âge au recrutement (années)	Pas de changement	Questionnaire recrutement
Âge gestationnel au recrutement	Semaines et jours de gestation estimés par biométrie fœtale échographique du 1 ^{er} trimestre	Pas de changement, utilisé pour calculer l'âge gestationnel à la naissance	Questionnaire recrutement
Éducation	Années d'études complétées (années)	Pas de changement	Questionnaire recrutement
Origine ethnique autodéclarée	1=Blanc; 2=Latino-Américain; 3= Africain sub saharien 4=Afro-Américain 5= Peuple autochtone 6= Asiatique de l'est 7= Asiatique du sud 8= Arabe/Africain du nord/ Asiatique de l'ouest 9=Autres 10=Ne sait pas 11=Refuse de répondre	Regroupés en : 0=Blanc 1= Autre 99=Manquant	Questionnaire recrutement
Tabagisme	Depuis le début de la grossesse avez-vous déjà fumé 1=Oui 2=Non 3=Refuse de répondre	Renommé en tabagisme actuel: 0=Non (ne fume pas depuis le début de la grossesse) 1=Oui (fume depuis le début de la grossesse) 99=Manquant	Questionnaire recrutement
Alcool	Depuis le début de la grossesse, à quelle fréquence avez-vous consommé les boissons alcoolisées 1=nombre de jours par semaines 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	Recodé au nombre total de jours pendant lesquels les participantes ont déclaré avoir consommé au moins une boisson alcoolisée depuis le début de la grossesse. 0=jamais 1=entre 1 et 4 jours 2= 5 jours et plus 99=Manquant	Questionnaire recrutement
Parité	Nombre d'enfants	Catégorisé en: 0=Multipares (a déjà eu au moins un accouchement) 1=Nullipares (n'a jamais accouché) 99=Manquant	Questionnaire recrutement
Nombre de partenaires sexuels dans l'année précédant la grossesse	-Nombre de partenaires sexuels au cours de la dernière année -Ne sait pas	Catégorisé en: 0= Aucun 1= Au moins un	Questionnaire recrutement

Variable	Description des codes des données brutes	Nettoyage et recodage	Source
	-Refuse de répondre	99=Manquant	
Antécédent d'accouchement prématuré	Antécédent d'accouchement avant 37 semaines de gestation	0=non 1=oui 2=Nullipare 99=Manquant	Dossier médical
Vaccination VPH	A reçu au moins une dose d'un vaccin VPH 1=Oui 2=Non 3=Ne sait pas 4=Refuse de répondre	0=non 1=oui 99=Manquant	Questionnaire recrutement
Antécédent de traitement cervical	A subi un traitement cervical avant la grossesse	0=non 1=oui 99=Manquant	Dossier médical
Infection génitale ou urinaire pendant la grossesse actuelle	Diagnostic d'au moins une des infections suivantes pendant la grossesse actuelle: Herpès génital, Chlamydia, Vaginose bactérienne, infection des voies urinaires (liste non exhaustive)	0=non 1=oui 99=Manquant	Dossier médical
Diabète gestationnel	Diagnostic de diabète pendant la grossesse	0=non 1=oui 99=Manquant	Dossier médical
Troubles hypertensifs gestationnels	Diagnostic d'hypertension après 20 semaines de gestation ou de prééclampsie	0=non 1=oui 99=Manquant	Dossier médical
Accouchement prématuré	Naissance vivante ou mort-né avant 37 semaines complètes de gestation ou cerclage d'urgence en 2e trimestre	0=non 1=oui	Dossier médical
Accouchement prématuré spontanée	Accouchement prématuré (voir définition précédente) non indiqué.	0=non 1=oui	Dossier médical

9.10 Tableau 7. Description des variables utilisées dans l'article 4 à partir des questionnaires HERITAGE

Variable	Description des codes des données brutes	Nettoyage et recodage	Source
Âge maternel	Âge au recrutement (années)	Pas de changement	Questionnaire recrutement
Âge gestationnel au recrutement	Semaines et jours de gestation estimés par biométrie fœtale échographique du 1 ^{er} trimestre	Pas de changement	Questionnaire recrutement
Éducation	Niveau d'éducation complétée: 1=Universitaire 2=Post-secondaire 3=Secondaire 4=Professionnel	Catégorisée en: 0=non-universitaire 1=universitaire	Questionnaire recrutement
Origine ethnique autodéclarée	1=Blanc; 2=Latino-Américain; 3= Africain sub saharien 4=Afro-Américain 5= Peuple autochtone 6= Asiatique de l'est 7= Asiatique du sud 8= Arabe/Africain du nord/ Asiatique de l'ouest 9=Autres 10=Ne sait pas 11=Refuse de répondre	Regroupés en : 0=Blanc 1= Autre 99=Manquant	Questionnaire recrutement
Tabagisme	a) Depuis le début de la grossesse avez-vous déjà fumé: 1=Oui 2=Non 3=Refuse de répondre b) Depuis le recrutement avez-vous fumé: 1=Oui 2=Non 3=Refuse de répondre	Recodé en tabagisme pendant la grossesse: 0=Non (ne fume pas pendant la grossesse) 1= fume pendant le 1 ^{er} trimestre seulement 2=fume pendant la grossesse 99=Manquant	Questionnaire recrutement et accouchement
Alcool	a) Depuis le début de la grossesse, à quelle fréquence avez-vous consommé les boissons alcoolisées 1=nombre de jours par semaines 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	Recodé au nombre total de jours pendant lesquels les participantes ont déclaré avoir consommé au moins une boisson alcoolisée depuis le début de la grossesse jusqu'à l'accouchement. 0=jamais	Questionnaire recrutement et accouchement

Variable	Description des codes des données brutes	Nettoyage et recodage	Source
	b) Depuis votre recrutement, combien de fois avez-vous consommé les boissons alcoolisées 1=nombre de jours par semaines 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	1=entre 1 et 9 jours 2= 10 jours et plus 99=Manquant	
Parité	Nombre d'enfants	Catégorisé en: 0=Multipares (a déjà eu au moins un accouchement) 1=Nullipares (n'a jamais accouché)	Questionnaire recrutement
Nombre de partenaires sexuels dans l'année précédant la grossesse	Nombre de partenaires sexuels au cours de la dernière année	Catégorisé en: 0= Aucun 1= Au moins un	Questionnaire recrutement
Statut relationnel	1=Mariée 2=Veuve 3=Divorcée 4=Séparée 5=Célibataire/jamais mariée 6=Conjoint de fait/vivant avec un partenaire 7=Autre 8=Ne sait pas 9=Refuse de répondre	Catégorisé en : 0=Seule 1=En relation 99=Manquant	Questionnaire recrutement
Vaccination VPH	A reçu au moins une dose d'un vaccin VPH 1=Oui 2=Non 3=Ne sait pas 4=Refuse de répondre	0=non 1=oui 99=Manquant	Questionnaire recrutement
Antécédent de traitement cervical	A subi un traitement cervical avant la grossesse	0=non 1=oui 99=Manquant	Dossier médical
Infection génitale ou urinaire pendant la grossesse actuelle	Diagnostic d'au moins une des infections suivantes pendant la grossesse actuelle: Herpès génital, Chlamydia, Vaginose bactérienne, infection des voies urinaires (liste non exhaustive)	0=non 1=oui 99=Manquant	Dossier médical
Diabète gestationnel	Diagnostic de diabète pendant la grossesse	0=non 1=oui 99=Manquant	Dossier médical

Variable	Description des codes des données brutes	Nettoyage et recodage	Source
Troubles hypertensifs gestationnels	Diagnostic d'hypertension après 20 semaines de gestation ou de prééclampsie	0=non 1=oui	Dossier médical
Cytologie pendant la grossesse	Test Pap pendant la grossesse 0=Normal (ou normal dans les 2 ans précédant la grossesse) 1=ASCUS 2=LSIL 3=HSIL	Catégorisé en: 0=Normal 1=Anormal (ASCUS, LSIL ou HSIL) 99=Manquant	Dossier médical
Durée de la rupture des membranes	Temps écoulé entre la date de rupture des membranes et la date de naissance. Les dates ont été enregistrées en jour-mois-année, heures, minutes.	Durée en millisecondes transformée en heures	Dossier médical
Âge gestationnel à la naissance	Semaines complètes de gestation à l'accouchement estimée à partir de l'échographie du 1 ^{er} trimestre	Pas de changement	Dossier médical
Mode d'accouchement	Type d'accouchement (une seule réponse possible indiquant la méthode qui a permis la sortie du bébé) 1=Spontané 2=Césarienne 3=Vaginal-ventouse 4=Vaginal-forceps	Catégorisé en: 0=Vaginal 1=Césarienne	Dossier médical

9.11 Tableau 8. Balance des variables article 3

Différence standardisée (%) entre les femmes VPH positives et VPH négatives au 1^{er} trimestre pour les covariables de l'étude

Variables	Données non pondérées % DS*	Données pondérées par l'IPTW % DS*
Âge maternel	20,4	0,3
Années d'éducation	21,8	1,7
Origine ethnique		
Blanc	16,6	0,9
Autre	16,6	0,9
Tabagisme pendant la grossesse		
Non	29,3	0,1
Oui	29,3	0,1
Alcool pendant la grossesse (nombre total de jours)		
Non	29,5	0,2
1-4 jours	22,7	0,1
≥5 jours	13,6	0,2
Accouchement prématuré antérieur		
Multipares/sans antécédent de prématuré	13,9	0,0
Multipares/avec antécédent de prématuré	18,6	0,4
Nullipares	25	0,3
Traitement cervical antérieur		
Non	21,9	0,0
Oui	21,9	0,0
Infection génitale/urinaire		
Non	0,9	0,4
Oui	0,9	0,4
Diabète gestationnel		
Non	7,1	0,5
Oui	7,1	0,5
Troubles hypertensifs gestationnels		
Non	4,5	2,7
Oui	4,5	2,7

*pourcentage de la différence standardisée.

9.12 Tableau 9. Balance de variables article 3

Différence standardisée (%) entre les femmes VPH positives et VPH négatives dans le placenta pour les covariables de l'étude

	Données non pondérées	Données pondérées par l'IPTW
Variables	% DS*	% DS*
Âge maternel	30,8	4,8
Années d'éducation	8,0	4,0
Origine ethnique		
Blanc	12,2	2,7
Autre	12,2	2,7
Tabagisme pendant la grossesse		
Non	27,1	1,7
Oui	27,1	1,7
Alcool pendant la grossesse (nombre total de jours)		
Non	27,1	9,7
1-4 jours	16,8	7,3
≥5 jours	17,7	4,4
Accouchement prématuré antérieur		
Multipares/sans antécédent de prématuré	4,7	4,0
Multipares/avec antécédent de prématuré	20,5	2,6
Nullipares	16	5,5
Traitement cervical antérieur		
Non	7,7	2,0
Oui	7,7	2,0
Infection génitale/urinaire		
Non	9,7	0,0
Oui	9,7	0,0
Diabète gestationnel		
Non	19,2	6,3
Oui	19,2	6,3
Troubles hypertensifs gestationnels		
Non	11,0	5,8
Oui	11,0	5,8

*pourcentage de la différence standardisée.

9.13 Tableau 10. Données manquantes (article 3)

Variables	Manquant		Complet	
	n	%	n	%
Antécédent de traitement cervical	73	8,1	826	91,9
Diabète gestationnel	21	2,3	878	97,7
Alcool	13	1,4	886	98,6
Troubles hypertensifs gestationnels	10	1,1	889	98,9
Tabagisme	4	0,4	895	99,6
Éducation (années)	3	0,3	896	99,7
Antécédent d'accouchement prématuré	3	0,3	896	99,7
Infection génitale ou urinaire	3	0,3	896	99,7
Ethnicité	1	0,1	898	99,9

9.14 Tableau 11. Données manquantes (article 4)

Variables	Manquant		Complet	
	n	%	n	%
Antécédent de traitement cervical	21	8,1	237	91,9
Nombre total de jours de consommation d'alcool	7	2,7	251	97,3
Durée de la rupture de membranes	6	2,3	252	97,7
Diabète gestationnel	5	1,9	253	98,1
Cytologie anormale	4	1,6	254	98,4
Troubles hypertensifs gestationnels	4	1,6	254	98,4
Tabagisme	1	0,4	257	99,6
Infection génitale ou urinaire	1	0,4	257	99,6

9.15 Analyses de sensibilité

9.15.1 Tableau 12. Comparaison entre la régression logistique et la régression log-binomiale (article 3)

Catégories d'exposition*	n/N (%)	Régression	Régression Log-	Régression	Régression Log-
		logistique	binomiale	logistique	binomiale
		Odds ratio brut (95%CI)	Risque relatif brut (95%CI)	Odds ratio brut (95%CI) †	Risque relatif brut (95%CI) †
Accouchement prématuré					
VPH vaginal, 1^{er} trimestre					
Négatif	29/521 (5,6)	Référence			
Positif, tout VPH	26/378 (6,9)	1,25 (0,72-2,16)	1,23 (0,74-2,06)	1,39 (0,79-2,46)	1,36 (0,79-2,32)
VPH vaginal, groupes de génotypes au 1^{er} trimestre					
Négatif	29/521 (5,6)	Référence			
LR-VPH seulement	7/126 (5,6)	1,00 (0,43-2,33)	1,00 (0,45-2,22)	1,30 (0,53-3,15)	1,28 (0,56-2,92)
HR-VPH autre que VPH-16/18	11/186 (5,9)	1,07 (0,52-2,18)	1,06 (0,54-2,08)	1,07 (0,50-2,26)	1,06 (0,52-2,15)
VPH-16/18	8/66 (12,1)	2,34 (1,02-5,36)	2,18 (1,04-4,56)	2,55 (1,07-6,04)	2,35 (1,09-5,04)
VPH vaginal, groupes de génotypes au 1^{er} et 3^e trimestre					
Négatif	29/521 (5,6)	Référence			
Tout VPH, 1 ^{er} trimestre seulement	7/120 (5,8)	1,05 (0,45-2,46)	1,05 (0,47-2,33)	1,15 (0,47-2,82)	1,14 (0,49-2,65)
LR-VPH seulement	6/92 (6,5)	1,18 (0,48-2,93)	1,17 (0,50-2,74)	1,49 (0,57-3,91)	1,45 (0,60-3,54)
HR-VPH autre que VPH-16/18	6/122 (4,9)	0,88 (0,36-2,16)	0,88 (0,38-2,08)	0,84 (0,33-2,10)	0,84 (0,35-2,03)
VPH-16/18	7/44 (15,9)	3,21 (1,32-7,82)	2,86 (1,33-6,15)	3,72 (1,47-9,39)	3,23 (1,48-7,06)
VPH Placenta ‡					
Négatif	35/728 (4,8)	Référence			
Positif, tout VPH	9/91 (9,9)	2,17 (1,01-4,68)	2,06 (1,02-4,14)	2,53 (1,06-6,03)	2,36 (1,08-5,15)
Accouchement prématuré spontané					
VPH vaginal, 1^{er} trimestre					
Négatif	22/514 (4,3)	Référence			
Positif, tout VPH	16/368 (4,3)	1,02 (0,53-1,96)	1,01 (0,54-1,91)	1,06 (0,54-2,09)	1,05 (0,55-2,02)
VPH vaginal, groupes de génotypes au 1^{er} trimestre					
Négatif	22/514 (4,3)	Référence			
Lr-VPH seulement	4/123 (3,2)	0,75 (0,25-2,22)	0,76 (0,27-2,16)	0,87 (0,29-2,64)	0,88 (0,30-2,55)
Hr-VPH autre que VPH-16/18	7/182 (3,8)	0,89 (0,37-2,13)	0,90 (0,39-2,07)	0,85 (0,35-2,07)	0,86 (0,37-2,01)
VPH-16/18	5/63 (7,9)	1,93 (0,70-5,28)	1,85 (0,73-4,72)	2,06 (0,71-5,97)	1,97 (0,74-5,26)
VPH vaginal, groupes de génotypes au 1^{er} et 3^e trimestre					
Négatif	22/514 (4,3)	Référence			
Tout VPH, 1 ^{er} trimestre seulement	4/117 (3,4)	0,79 (0,27-2,34)	0,80 (0,28-2,27)	0,81 (0,26-2,50)	0,82 (0,28-2,42)
LR-VPH seulement	3/89 (3,4)	0,78 (0,23-2,66)	0,79 (0,24-2,58)	0,80 (0,23-2,79)	0,81 (0,24-2,69)
HR-VPH autre que VPH-16/18	4/120 (3,3)	0,77 (0,26-2,28)	0,78 (0,27-2,22)	0,79 (0,26-2,38)	0,80 (0,27-2,31)
VPH-16/18	5/42 (11,9)	3,02 (1,08-8,44)	2,78 (1,11-6,97)	3,32 (1,13-9,80)	3,02 (1,16-7,88)
VPH Placenta ‡					
Négatif	24/717 (3,3)	Référence			
Positif, tout VPH	7/89 (7,9)	2,46 (1,03-5,90)	2,35 (1,04-5,30)	2,92 (1,09-7,81)	2,75 (1,11-6,80)

* Toutes les catégories d'exposition sont mutuellement exclusives

† Estimations ajustées obtenues à l'aide de la pondération IPTW (*inverse probability of treatment weighting*). Le modèle de score de propension de tout VPH au 1^{er} trimestre et de tout VPH dans le placenta comprenait les variables suivantes: âge de la mère (années), origine ethnique (Blanc / Autre), études terminées (années), tabagisme au recrutement (oui / non), total de jours de consommation d'alcool depuis le début de la grossesse (aucun, 1 à 4 jours, ≥ 5 jours), antécédents de naissance prématuré (multipares sans naissance prématurée, multipares avec naissance prématurée ou nullipares), antécédents de

traitement cervical (oui / non), infections urinaires ou génitales (oui / non), diabète gestationnel (oui / non) et troubles hypertensifs induits par la grossesse (oui / non).

‡ 80 placentas manquants (11 prématurés et 69 naissances à terme).

VPH: virus du papillome humain, N: nombre total de sujets, n: nombre d'accouchements prématuré.

9.15.2 Imputation multiple (IM)

Nous avons effectué une analyse des données manquantes et imputé les valeurs manquantes à l'aide du programme MICE (Multiple Imputation Chained Equations) de Stata. Cinq imputations ont été faites pour chacune des bases de données de l'article 3 et 4. Pour des raisons de convergence des modèles d'IM les variables dont les valeurs manquantes étaient en dessous de 1% (voir tableaux 10 et 11) n'ont pas été imputées par l'IM (elles ont été imputées par le mode/moyenne). Les modèles d'IM sont décrits ci-dessous:

9.15.2.1 Imputation multiple article 3

Tableau 13a. Modèles d'IM dans la base de données de l'article 3 (n=899)

Variables	Manquant		Model IM	Variables*
	n	%		
Antécédent de traitement cervical	73	8,1	Régression logistique	Âge, années d'éducation, ethnie, tabagisme, VPH au 1 ^{er} trimestre, cytologie anormale, antécédent d'accouchement prématuré
Diabète gestationnel	21	2,3	Régression logistique	Âge, éducation, ethnie, tabagisme, antécédent d'accouchement prématuré
Alcool	13	1,4	Régression logistique	Âge, années d'éducation, ethnie, tabagisme
Troubles hypertensifs gestationnels	10	1,1	Régression logistique	Âge, années d'éducation, ethnie, tabagisme

* Les variables (ethnie, années d'éducation, tabagisme, antécédent d'accouchement prématuré et infection génitale ou urinaire) ont toutes moins de 1% de valeurs manquantes et ont été imputées par le mode avant d'être utilisées dans les modèles d'IM.

Tableau 13b. Comparaison des résultats d'association entre l'infection VPH et accouchement prématuré selon l'imputation simple (par le mode ou moyenne) et l'imputation multiple

	Complete case (n=787)	Imputation simple (n=899)	Imputation Multiple (n=899)*
Catégories d'exposition	Adjusted Odds ratio brut (95%CI) †		
VPH vaginal, 1^{er} trimestre			
Négatif	Référence		
Positif, tout VPH	1,25 (0,76-2,16)	1,39 (0,79-2,46)	1,39 (0,79-2,47)
VPH vaginal, groupes de génotypes au 1^{er} trimestre			
Négatif	Référence		
LR-VPH seulement	1,34 (0,54-3,30)	1,30 (0,53-3,15)	1,30 (0,54-3,15)
HR-VPH autre que VPH-16/18	0,86 (0,38-1,95)	1,07 (0,50-2,26)	1,08 (0,51-2,28)
VPH-16/18	2,19 (0,88-5,46)	2,55 (1,07-6,04)	2,55 (1,08-6,03)
VPH vaginal, groupes de génotypes au 1^{er} et 3^e trimestre			
Négatif	Référence		
Tout VPH, 1 ^{er} trimestre seulement	0,92 (0,33-2,57)	1,15 (0,47-2,82)	1,15 (0,47-2,82)
LR-VPH seulement	1,52 (0,57-4,06)	1,49 (0,57-3,91)	1,50 (0,51-3,93)
HR-VPH autre que VPH-16/18	0,77 (0,31-1,95)	0,84 (0,33-2,10)	0,85 (0,34-2,12)
VPH-16/18	3,33 (1,24-9,01)	3,72 (1,47-9,39)	3,71(1,47-9,35)
VPH Placenta ‡			
Négatif	Référence		
Positif, tout VPH	2,43 (1,01-5,87)	2,53 (1,06-6,03)	2,48 (1,04-5,76)

* Un odds ratio combinant les cinq ensembles de données imputées est estimé en utilisant la commande "mi estimate".

†Ajustement par le IPTW du score de propension

9.15.2.2 Imputation multiple article 4

Tableau 13c. Modèles d'IM dans la base de données de l'article 4 (n=258)

Variables	Manquant		Model IM	Variables*
	n	%		
Antécédent de traitement cervical	21	8,1	Régression logistique	Âge, éducation, ethnie, tabagisme, VPH au 1 ^{er} trimestre, cytologie anormale
Nombre total de jours de consommation d'alcool	7	2,7	Régression logistique	Âge, éducation, ethnie, tabagisme
Durée de la rupture de membranes	6	2,3	Régression linéaire	Âge, éducation, ethnie, tabagisme, âge gestationnel, mode d'accouchement, infection génitale ou urinaire
Diabète gestationnel	5	1,9	Régression logistique	Âge, éducation, ethnie, tabagisme
Cytologie anormale	4	1,6	Régression logistique	Âge, éducation, ethnie, tabagisme, VPH au 1 ^{er} trimestre
Troubles hypertensifs gestationnels	4	1,6	Régression logistique	Âge, éducation, ethnie, tabagisme

*La variable tabagisme et infection génitale ou urinaire ont toutes les deux une valeur manquante et ont été imputées par le mode.

Tableau 13d. Facteurs de risque du VPH placenta (comparaison entre complete case, imputation par le mode, et imputation multiple)

Variables*	Données complètes (n=253)	Imputation simple (n=258) / Imputation multiple (n=258)	
		Odds ratio ajusté (95% CI) ^a	
Origine ethnique			
Blanc	Référence		
Autre	1,81 (1,09-2,99)	1,78 (1,08-2,96)	1,78 (1,07-2,96)
Cytologie			
Normale	Référence		
Anormale	1,90 (1,13-3,22)	1,92 (1,14-3,24)	1,91 (1,13-3,21)
Infection génitale ou urinaire			
Non	Référence		
Oui	2,29 (1,16-4,53)	2,32 (1,15-4,68)	2,32 (1,15-4,68)
Génotypes VPH, 1 ^{er} et 3 ^e trimestre			
Tout VPH, 1 ^{er} trimestre seulement	Référence		
Tout LRVP, 1 ^{er} et 3 ^e trimestre	1,26 (0,56-2,81)	1,40 (0,63-3,08)	1,40 (0,63-3,09)
Tout HRVP non 16/18, 1 ^{er} et 3 ^e trimestre	2,17 (1,13-4,18)	2,31 (1,20-4,45)	2,32 (1,20-4,46)
VPH-16/18, 1 ^{er} et 3 ^e trimestre	4,31 (2,28-8,16)	4,55 (2,40-8,66)	4,57 (2,40-8,69)
Nombre de VPH, 1 ^{er} trimestre			
Mono-infection	Référence		
Coinfection	3,65 (1,76-3,97)	2,56 (1,72-3,83)	2,56 (1,72 (3,83)

* Les odds ratio sont exactement les mêmes, car la stratégie de modélisation (backward elimination) a abouti dans les deux cas aux mêmes variables dans le modèle final. Ces variables étaient complètes (âge, ethnie, génotypes VPH, 1^{er} et 3^e trimestre et nombre de VPH, 1^{er} trimestre) ou avaient très peu de valeurs manquantes (Infection génitale ou urinaire et cytologie anormale).

^a Multivariate model was estimated by GEE with logit link, clustered by woman's ID with exchangeable correlation and 95% CI was calculated by robust variance estimation.

OR: odds ratio; 95%CI: 95% confidence intervals

9.15.3 Tableau 14. Comparaison entre la régression logistique et le modèle GEE (article 4)

Variables*	GEE*	Régression logistique †
Origine ethnique		
Blanc	Référence	
Autre	1,78 (1,08-2,96)	1,38 (0,68-2,83)
Cytologie		
Normale		
Anormale	1,92 (1,14-3,24)	6,25 (1,44-27,08)
Infection génitale ou urinaire		
Non	Référence	
Oui	2,32 (1,15-4,68)	6,43 (1,01-41,14)
Génotypes VPH, 1 ^{er} et 3 ^e trimestre		
Tout VPH, 1 ^{er} trimestre seulement	Référence	
Tout LRVPH, 1 ^{er} et 3 ^e trimestre	1,40 (0,63-3,08)	1,89 (0,75-4,76)
Tout HRVPH non 16/18, 1 ^{er} et 3 ^e trimestre	2,31 (1,20-4,45)	3,16 (1,37-7,30)
VPH-16/18, 1 ^{er} et 3 ^e trimestre	4,55 (2,40-8,66)	8,27 (3,04-22,53)
Nombre de VPH, 1 ^{er} trimestre		
Mono-infection	Référence	
Coinfection	2,56 (1,72-3,83)	1,70 (0,93-3,11)

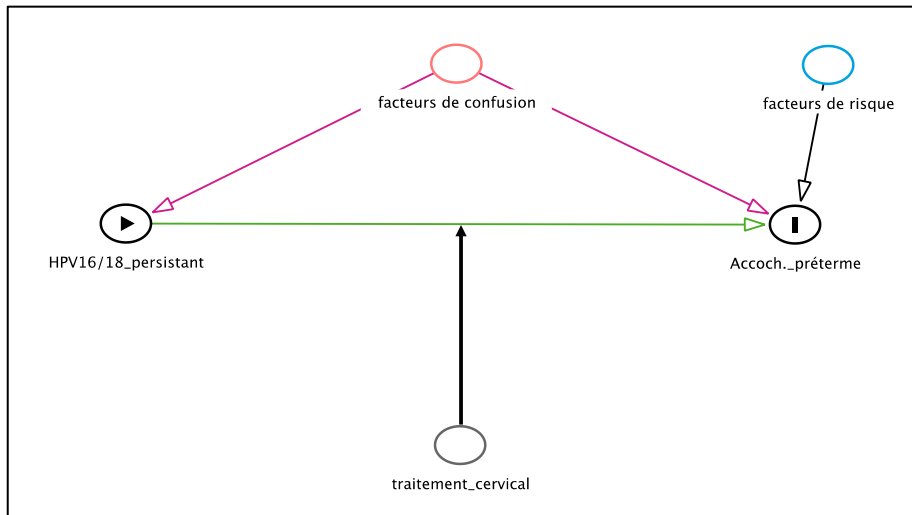
* Chaque infection type-spécifique est considérée comme une issue. Le placenta est alors considéré comme un "cluster" de plusieurs issues.

† L'issue est l'infection VPH quel que soit le type, la corrélation entre les types de VPH est ignorée.

9.15.4 Effet du traitement cervical antérieur

Hypothèse 1: Traitement cervical antérieur comme modificateur d'effet de l'association entre l'infection persistante VPH16/18 et l'accouchement prématuré:

Le traitement cervical précédent a éliminé tous les tissus dysplasiques / infectés et l'infection VPH16/18 persistante pendant la grossesse actuelle est en fait une infection incidente. Alors, nous supposons que l'effet de l'infection VPH16/18 persistante sur le risque de naissance prématurée pourrait être modifié par le traitement cervical antérieur.



Nous avons appliqué l'approche proposée par Rothman pour évaluer la modification de l'effet additif [91]

- Nous avons estimé l'effet conjoint et les effets séparés de l'infection VPH16/18 persistante et du traitement cervical antérieur ajustés pour IPTW du score de propension de l'infection VPH globale au 1^{er} trimestre.
- Nous avons créé quatre variables indicatrices basées sur des combinaisons des deux niveaux de l'infection VPH16/18 persistante et du traitement cervical précédent.
- Nous avons considéré les femmes sans persistance des VPH 16/18 et sans antécédents de traitement cervical comme groupe de référence.
- Nous avons estimé l'indice de synergie (S) qui est défini comme le rapport de l'effet conjoint observé à la somme des effets séparés observés [91]. L'indice de synergie peut aller de 0 à l'infini. Le $S > 1$ indique une modification de l'effet de la persistance des VPH 16/18 dans les strates du traitement cervical précédent sur une échelle additive, tandis que $S < 1$ signifie une modification de l'effet additif négatif.

	Persistance HR-VPH16/18 vaginal			
	Non		Oui	
Traitement cervical	Prématuré /N	aOR (IC 95%) *	Prématuré /N	aOR (IC 95%) *
Non	44/803	Référence (RR ₀₀)	5/37	3,47 (1,27-9,46) (RR ₁₀)
Oui	4/52	1,39 (0,47-4,09) (RR ₀₁)	2/7	5,69 (1,06-30,50) (RR ₁₁)

* aOR sont ajustés pour l'IPTW du score de propension du VPH au 1^{er} trimestre excluant le traitement cervical

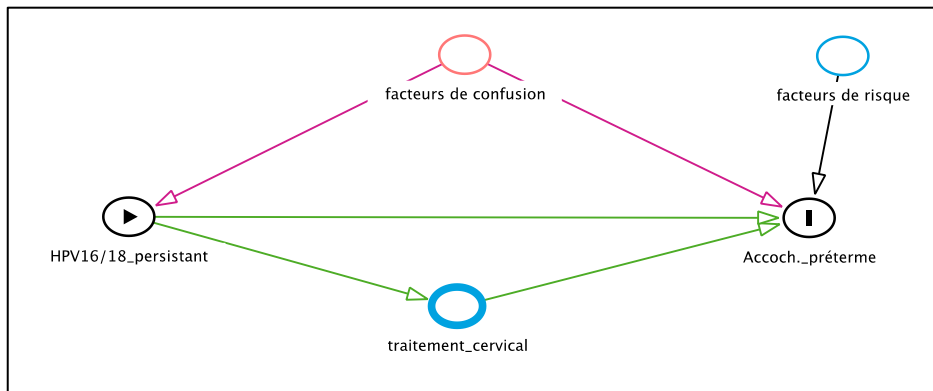
Mesures de la modification de l'effet sur l'échelle additive [92-94]

- Indice de synergie; $S = (RR_{11} - 1) / [(RR_{10} - 1) + (RR_{01} - 1)] = 1,63$ (IC 95% -2,23-5,50), $p = 0,41$
- Excès du risque relatif dû à l'interaction; $RERI = RR_{11} - RR_{10} - RR_{01} + 1 = 1,81$ (IC 95% -8,22,11,85), $p = 0,723$

RERI et S sont >0, il y a modification de l'effet sur une échelle additive, ce qui signifie que l'effet combiné est plus grand que la somme des effets de la persistance des HR-VPH16/18 et du traitement cervical antérieur. Cependant, le faible nombre ne permet pas d'atteindre la signification.

Hypothèse 2: Médiation

Le traitement cervical antérieur n'a pas éliminé tous les tissus infectés et l'infection actuelle au VPH est en fait une infection persistante (depuis?) et liée à une lésion cervicale qui avait été l'indication d'un traitement chirurgical. Ainsi, le traitement cervical antérieur est considéré comme un médiateur de l'infection actuelle au VPH et de la TBP à travers les lésions cervicales précédentes (variable non observée).



Nous avons estimé:

- 1) L'effet total (t) de l'infection persistante VPH16/18 sur l'accouchement prématuré en ajustant pour l'IPTW du score de propension de l'infection au VPH au 1^{er} trimestre excluant le traitement cervical
- 2) L'effet direct (d) de l'infection persistante VPH16/18 sur l'accouchement prématuré en ajustant pour l'IPTW du score de propension de l'infection au VPH au 1^{er} trimestre et pour un traitement cervical antérieur
- 3) Le pourcentage de l'effet total de l'infection persistante VPH16/18 sur la naissance prématurée qui est direct: $(j / t) * 100$

Effet total et direct du VPH 16/18 persistant sur l'accouchement prématuré

HR-VPH16/18	PTB aOR (IC 95%)
Total	3,69 (1,52-8,88)
Direct	3,56 (1,46-8,68)
% de l'effet total qui direct	96,7%

96,7 % de l'effet total de la persistance VPH16/18 est direct.

9.16 Tableau 15. Caractéristiques maternelles au recrutement des participantes et pertes au suivi

	Participant ^{es}		Pertes au suivi		p (Pearson chi2)
	N=899		N=47		
Âge maternel, mean±SD (range)	31,3±4,6 (19-47)		31,6±5,2 (20-43)		0,669 (t-test)
VPH 1 ^{er} trimestre	n	%	n	%	
Négatif	521	58,0	31	66,0	0,278
Positif	378	42,0	16	34,0	
Coinfection au 1 ^{er} trimestre					
Non	732	81,4	42	89,4	0,169
Oui	167	18,6	5	10,6	
Origine ethnique					
Blanc	250	27,8	12	25,5	0,734
Autre	649	72,2	35	74,5	
Éducation					
Non universitaire	307	34,1	14	29,8	0,538
Universitaire	592	65,9	33	70,2	
Statut relationnel					
Seule	55	6,1	2	4,3	0,601
En couple	844	93,9	45	95,7	
Nouveau partenaire sexuel année dernière					
Aucun	833	92,7	45	95,7	0,425
Au moins un	66	7,3	2	4,3	
Vaccination VPH					
Non	820	91,2	44	93,6	0,568
Oui	79	8,8	3	6,4	
Parité					
Multipare	491	54,6	32	68,1	0,07
Nullipare	408	45,4	15	31,9	
Tabagisme					
Oui	810	90,1	43	91,5	0,755
Non	89	9,9	4	8,5	
Alcool (jours de consommation)					
Non	580	64,5	37	78,7	0,109
Entre 1 et 4 jours	231	25,7	6	12,8	
Plus de 4 jours	88	9,8	4	8,5	
Antécédent d'accouchement prématuré					
Multipare sans	395	44,0	25	53,2	0,401
Multipare avec	93	10,3	3	6,4	
Nullipare	411	45,7	19	40,4	
Antécédent de traitement cervical					
Non	840	93,4	46	97,9	0,224
Oui	59	6,6	1	2,1	

9.17 Annexe 1. Approbation éthique



Le 4 novembre 2015

Helen Trottier
CHU Sainte-Justine

Objet	Approbation de modification - CER
	2010-265, 3043 Étude de cohorte prospective de la transmission périnatale du virus du papillome humain (VPH) et persistance du VPH chez l'enfant (HERITAGE)

Bonjour,

Votre demande de modification concernant l'ajout à l'équipe de recherche de Dr Joseph Niyibizi, candidat Ph.D., pour travailler sur les objectifs 4 et 6 du projet a été approuvée par le comité d'éthique de la recherche en date du 3 novembre 2015.

À noter que :

- Le Comité d'éthique de la recherche du CHU Sainte-Justine (numéro FWA00021692) est désigné par le gouvernement du Québec (MSSS).
- La composition de ce comité d'éthique pour la recherche satisfait aux exigences pertinentes prévues dans le titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues.
- Le comité d'éthique de la recherche exerce ses activités d'une manière conforme aux Bonnes pratiques cliniques, à l'Énoncé de politique des trois conseils : Éthique de la recherche avec des être humains, au Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique, aux lois et règlements applicables au Québec et au Canada, ainsi qu'aux standards américains énoncés par le Code of Federal Regulations.

Nous vous prions de recevoir nos meilleures salutations.

Cardina Martin
Conseillère en éthique
Comité d'éthique de la recherche

9.18 Annexe 2. Questionnaire visite 1^{er} trimestre

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 A A A A

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

2.3 Âge gestationnel au recrutement: _____ semaines jours/7

2.3.1 Date de vos dernières menstruations : |_|_|_|_| / |_|_|_|_|_| / |_|_|_|_|_| (premier jour de vos menstruations) J J 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 / peuple autochtone

6 = Asiatique de l'est (ex. Chinois, Japonais, Vietnamien, Cambodgien, Malysien, 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: mm 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: mm 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 mm 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 mm 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 (verruës) au niveau génital?

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

3.5.1 Si oui: date approximative: mm 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[®], Gonal-F[®], 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 demie 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, c.-à-d. 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 **D D 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) Q1 recrutement, projet HERITAGE.

9.19 Annexe 3. Questionnaire visite 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: mm aaaa

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: mm aaaa

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 : mm aaaa

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: mm aaaaa

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 demie 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? 1 =

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**: *prenez 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**: *prenez la signature*

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

7.4.1 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

5.7.1 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

QUESTION BÉBÉ

6. Date de naissance : J J M M A A A A

7. Sexe : F M

9.20 Annexe 4. Case report form

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/mm/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/mm/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/mm/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/mm/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/mm/aaaa) : __/__/____
- 2.3 Âge gestationnel : sem jrs

SECTION TRAVAIL ET ACCOUCHEMENT

3. Admission pour accouchement :
3.1 Date (jj/mm/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/mm/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 = Prévédil 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/mm/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/mm/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/mm/aaaa) : __/__/____

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 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 31-03-201.

9.21 Annexe 5. Protocole de prélèvement des frottis et biopsies placentaires

HERITAGE



Projet de recherche sur la transmission périnatale du virus du papillome humain (VPH) et la persistance du VPH chez l'enfant

Pour le projet HERITAGE, afin d'éviter la CONTAMINATION, exécuter la procédure en une seule étape)

PROCÉDURES POUR ÉCHANTILLONS: VISITE (placenta / naissance)

La trousse de prélèvement contient 2 sacs d'entreposage:

- a) température ambiante pour les frottis de placenta* (6 cytobrosses et 3 tubes (P10, P11 et P12) avec preservcyt);
- b) pour congélateur à -80°C pour biopsie de placenta ** (4 tubes de 2 ml);
 - biopsies fœtales sous la membrane (2) : 1 périphérique et 1 centrale (tubes A et B),
 - biopsies maternelles (2) : 1 périphérique et 1 centrale (tubes C et D)

N.B. les biopsies sont de la grosseur d'un petit pois

Inscrire le # de la participante et la date du prélèvement sur tous les tubes (7).

- **Bien rincer le placenta à l'eau avant de le déposer sur la table de travail PLACENTA est placé côté fœtal vers le haut; ne pas le retourner avant la fin du traitement côté fœtal**

- CÔTÉ FŒTAL :

1- SUR MEMBRANE

* Prendre 1 frottis avec cytobrosse sur la membrane de la partie périphérique du placenta côté fœtal et l'agiter dans le tube "P10" (frottis fœtal sur membrane) contenant le liquide en le frottant le long des parois pendant 10-15 secondes pour mettre les cellules en suspension dans le préservatif. Jeter la cytobrosse.

* Prendre un frottis avec une nouvelle cytobrosse sur la partie centrale de la face fœtale et agiter de la même façon dans le même tube "P10".

2- LEVER LA MEMBRANE :

a) section périphérique :

* Prendre un frottis avec cytobrosse sous la membrane de la partie périphérique du placenta côté fœtal et l'agiter dans le tube "P11" (frottis fœtal sous membrane) contenant le liquide en le frottant le long des parois pendant 10-15 secondes pour mettre les cellules en suspension dans le préservatif

** Avec le scalpel prélever une biopsie du placenta dans la section périphérique sous la membrane et déposer dans le tube "A" (biopsie fœtale sous membrane périphérique).

- **Nettoyer tous les instruments à l'alcool**

b) section centrale :

* Prendre un frottis avec cytobrosse sous la membrane de la partie centrale du placenta côté fœtal et l'agiter dans le tube "P11" contenant le liquide en le frottant le long des parois pendant 10-15 secondes pour mettre les cellules en suspension dans le préservatif

** Avec le scalpel prélever une biopsie du placenta dans la section centrale sous la membrane et déposer dans le tube "B" (biopsie fœtale sous membrane centrale).

- **Nettoyer tous les instruments à l'alcool**

RETOURNER LE PLACENTA pour voir le côté maternel

Changer de gants entre les prélèvements fœtaux et maternels pour éviter la contamination (ne retournez pas le placenta à nouveau avant d'avoir pris les échantillons).

- CÔTÉ MATERNEL :

* Prendre 1 frottis avec cytobrosse sur la membrane de la partie périphérique du placenta côté maternel et l'agiter dans le tube "P12" (frottis maternel) contenant le liquide en le frottant le long des parois pendant 10-15 secondes pour mettre les cellules en suspension dans le préservatif. Jeter la cytobrosse.

* Prendre un frottis avec une nouvelle cytobrosse sur la partie centrale de la face maternelle et agiter dans le même tube "P12".

a) section périphérique :

** Avec le scalpel prélever une biopsie du placenta dans la section périphérique et déposer dans le tube "C" (biopsie maternelle périphérique).

➤ **Nettoyer tous les instruments à l'alcool**

b) section centrale :

** Avec le scalpel prélever une biopsie du placenta dans la section centrale et déposer dans le tube "D" (biopsie maternelle centrale).

➤ **Nettoyer tous les instruments à l'alcool pour le prochain traitement de placenta**

* Mettre dans le sac pour température ambiante

** Mettre dans le sac pour congélateur à -80°C.

9.2 Matériel supplémentaire article 1

Additional file 1: PRISMA-P checklist

Section/topic	#	Checklist item	Information reported		Line number(s)
			Yes	No	
ADMINISTRATIVE INFORMATION					
Title					
Identification	1a	Identify the report as a protocol of a systematic review	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1-2
Update	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (e.g., PROSPERO) and registration number in the Abstract	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	44
Authors					
Contact	3a	Provide name, institutional affiliation, and e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3-13
Contributions	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	555-558
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Support					
Sources	5a	Indicate sources of financial or other support for the review	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Role of sponsor/funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
INTRODUCTION					
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	49-142
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	154-155
METHODS					
Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (e.g., PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (e.g., years considered,	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	161-252

Section/topic	#	Checklist item	Information reported		Line number(s)
			Yes	No	
		language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review			
Information sources	9	Describe all intended information sources (e.g., electronic databases, contact with study authors, trial registers, or other grey literature sources) with planned dates of coverage	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	253-270
Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	271-299
STUDY RECORDS					
Data management	11a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	301-309
Selection process	11b	State the process that will be used for selecting studies (e.g., two independent reviewers) through each phase of the review (i.e., screening, eligibility, and inclusion in meta-analysis)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	310-332
Data collection process	11c	Describe planned method of extracting data from reports (e.g., piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	333-343
Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (e.g., PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	344-355
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	197-246
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	356-376
DATA					
Synthesis	15a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesized	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	402-420
	15b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data, and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (e.g., I^2 , Kendall's tau)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	421-431

Section/topic	#	Checklist item	Information reported		Line number(s)
			Yes	No	
	15c	Describe any proposed additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	432-456
	15d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	381-401
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (e.g., publication bias across studies, selective reporting within studies)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	457-464
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (e.g., GRADE)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	465-489

Additional file 2: Preliminary Search strategy

PubMed

1. (((((Pregnant Women[mh] OR Pregnancy[mh] OR Pregnant*[tiab] OR conception[tiab] OR gravid*[tiab] OR gestation*[tiab] OR Childbearing[tiab] OR "Child bearing"[tiab] OR parturient[tiab] OR parturition[tiab] OR expectant[tiab] OR Placenta*[tiab] OR Pregnant*[OT] OR conception[OT] OR gravid*[OT] OR gestation*[OT] OR Childbearing[OT] OR "Child bearing"[OT] OR parturient[OT] OR parturition[OT] OR expectant[OT] OR Placenta*[OT]))))
2. (Infant, Premature[mh] OR Infant, Low Birth Weight[mh] OR preterm[tiab] OR premature[tiab] OR prematurity[tiab] OR low birthweight[tiab] OR low-birth weight[tiab] OR LBW[tiab] OR VLBW[tiab] OR ELBW[tiab] OR small for gestational age[tiab] OR Small for Gestation Age[tiab] OR smallness for gestational age[tiab] OR SGA[tiab] OR hypertensive disorder*[tiab] OR Hypertension[tiab] OR preterm[OT] OR premature[OT] OR prematurity[OT] OR low birthweight[OT] OR low-birth weight[OT] OR LBW[OT] OR VLBW[OT] OR ELBW[OT] OR small for gestational age[OT] OR Small for Gestation Age[OT] OR "smallness for gestational age"[OT] OR SGA[OT] OR hypertensive disorder*[OT] OR Hypertension[OT])) OR (Pregnancy Outcome[mh] OR Pregnancy Complications[mh] OR pregnancy outcome*[tiab] OR pregnancy complication*[tiab] OR pregnancy adverse outcome*[tiab] OR pregnancy loss*[tiab] OR pregnancy toxemia*[tiab] OR pregnancy toxemia*[tiab] OR Gestational hypertension[tiab] OR Abortion*[tiab] OR Miscarriage*[tiab] OR Stillbirth*[tiab] OR Still-birth*[tiab] OR Perinatal outcome*[tiab] OR Perinatal complication*[tiab] OR Perinatal adverse outcome*[tiab] OR Obstetric outcome*[tiab] OR Obstetric complication*[tiab] OR Obstetric adverse outcome*[tiab] OR Preeclampsia*[tiab] OR Eclampsia*[tiab] OR Maternal outcome*[tiab] OR Maternal complication*[tiab] OR Maternal adverse outcome*[tiab] OR "Reproductive outcome"[tiab] OR "Reproductive adverse outcome"[tiab] OR "Reproductive adverse outcomes"[tiab] OR "Reproductive outcomes"[tiab] OR HELLP syndrome[tiab] OR fetal growth restriction[tiab] OR fetal growth retardation[tiab] OR foetal growth restriction[tiab] OR foetal growth retardation[tiab] OR premature rupture of membrane*[tiab] OR "premature rupture of fetal membrane"[tiab] OR "premature rupture of foetal membrane"[tiab] OR Poor Fetal Growth[tiab] OR Poor Foetal Growth[tiab] OR pregnancy outcome*[OT] OR pregnancy complication*[OT] OR pregnancy adverse outcome*[OT] OR pregnancy loss*[OT] OR pregnancy toxemia*[OT] OR pregnancy toxemia*[OT] OR Gestational hypertension[OT] OR Abortion*[OT] OR Miscarriage*[OT] OR Stillbirth*[OT] OR Still-birth*[OT] OR Perinatal outcome*[OT] OR Perinatal complication*[OT] OR Obstetric outcome*[OT] OR Obstetric complication*[OT] OR Obstetric adverse outcome*[OT] OR "Reproductive adverse outcome"[OT] OR "Reproductive outcome"[OT] OR "Reproductive adverse outcomes"[OT] OR "Reproductive outcomes"[OT] OR Preeclampsia*[OT] OR Eclampsia*[OT] OR Maternal outcome*[OT] OR Maternal complication*[OT] OR HELLP syndrome[OT] OR fetal growth restriction[OT] OR fetal growth retardation[OT] OR foetal growth restriction[OT] OR "foetal growth retardation"[OT] OR premature rupture of membrane*[OT] OR "premature rupture of fetal membrane"[OT] OR "premature rupture of foetal membrane"[OT] OR "Poor Fetal Growth"[OT] OR "Poor Foetal Growth"[OT]))
3. (Papilloma[mh] OR Papillomaviridae[mh:noexp] OR Alphapapillomavirus[mh] OR Papillomavirus Infections[Mh] OR Papilloma*[tiab] OR Alphapapillomavir*[tiab] OR HPV[tiab] OR Genital Wart*[tiab] OR Venereal Wart*[tiab] OR Anogenital Wart*[tiab] OR Ano-genital Wart*[tiab] OR Anal Wart*[tiab] OR Condylomata Acuminat*[tiab] OR Papilloma*[OT] OR Alphapapillomavir*[OT] OR HPV[OT] OR Genital Wart*[OT] OR Anogenital Wart*[OT] OR Anal Wart*[OT] OR Condylomata Acuminat*[OT]))
4. (1 and 2 and 3) NOT ((animals[mh] NOT humans[mh])) =971 (as of April 13, 2016)

Medline Ovid

- 1 Exp Papilloma/ OR Papillomaviridae/ OR Exp Alphapapillomavirus/ OR Exp Papillomavirus Infections/ OR (Papilloma* OR Alphapapillomavir* OR HPV OR Genital Wart* OR Venereal Wart* OR Anogenital Wart* OR Ano-genital Wart* OR Anal Wart* OR Condylomata Acuminat*).ti,ab,kf
- 2 Exp Pregnancy Outcome/ OR Exp Pregnancy Complications/ OR (pregnancy outcome* OR pregnancy complication* OR pregnancy adverse outcome* OR pregnancy loss* OR pregnancy toxemia* OR pregnancy toxemia* OR Gestational hypertension OR Abortion* OR Miscarriage* OR Stillbirth* OR Still-birth* OR Perinatal outcome* OR Perinatal complication* OR Perinatal adverse outcome* OR Obstetric outcome* OR Obstetric complication* OR Obstetric adverse outcome* OR Preeclampsia* OR Eclampsia* OR Maternal outcome* OR Maternal complication* OR Maternal adverse outcome* OR Reproductive adverse outcome* OR Reproductive outcome* OR HELLP syndrome OR fetal growth restriction OR fetal growth retardation OR foetal growth restriction OR foetal growth retardation OR premature rupture of membrane* OR "premature rupture of fetal membrane" OR "premature rupture of foetal membrane" OR Poor Fetal Growth OR Poor Foetal Growth).ti,ab,kf
- 3 Pregnant Women/ OR Exp Pregnancy/ OR (Pregnant* OR conception OR gravid* OR gestation* OR Childbearing OR "Child bearing" OR parturient OR parturition OR expectant OR Placenta*).ti,ab,kf

- 4 Exp Infant, Premature/ OR Exp Infant, Low Birth Weight/ OR (preterm OR premature OR prematurity OR low birthweight OR low-birth weight OR LBW OR VLBW OR ELBW OR small for gestational age OR Small for Gestation Age OR smallness for gestational age OR SGA OR hypertensive disorder* OR Hypertension).ti,ab,kf
5. exp animals/ not exp humans/
6. (1 and (2 or (3 and 4))) not 5=939 (as of April 13, 2016)

EBM Reviews

- 1 Exp Papilloma/ OR Papillomaviridae/ OR Exp Alphapapillomavirus/ OR Exp Papillomavirus Infections/ OR (Papilloma* OR Alphapapillomavir* OR HPV OR Genital Wart* OR Venereal Wart* OR Anogenital Wart* OR Ano-genital Wart* OR Anal Wart* OR Condylomata Acuminat*).ti,ab,kf
- 2 Exp Pregnancy Outcome/ OR Exp Pregnancy Complications/ OR (pregnancy outcome* OR pregnancy complication* OR pregnancy adverse outcome* OR pregnancy loss* OR pregnancy toxemia* OR pregnancy toxemia* OR Gestational hypertension OR Abortion* OR Miscarriage* OR Stillbirth* OR Still-birth* OR Perinatal outcome* OR Perinatal complication* OR Perinatal adverse outcome* OR Obstetric outcome* OR Obstetric complication* OR Obstetric adverse outcome* OR Preeclampsia* OR Eclampsia* OR Maternal outcome* OR Maternal complication* OR Maternal adverse outcome* OR Reproductive adverse outcome* OR Reproductive outcome* OR HELLP syndrome OR fetal growth restriction OR fetal growth retardation OR foetal growth restriction OR foetal growth retardation OR premature rupture of membrane* OR "premature rupture of fetal membrane" OR "premature rupture of foetal membrane" OR Poor Fetal Growth OR Poor Foetal Growth).ti,ab,kf
- 3 Pregnant Women/ OR Exp Pregnancy/ OR (Pregnan* OR conception OR gravid* OR gestation* OR Childbearing OR "Child bearing" OR parturient OR parturition OR expectant OR Placenta*).ti,ab,kf
- 4 Exp Infant, Premature/ OR Exp Infant, Low Birth Weight/ OR (preterm OR premature OR prematurity OR low birthweight OR low-birth weight OR LBW OR VLBW OR ELBW OR small for gestational age OR Small for Gestation Age OR smallness for gestational age OR SGA OR hypertensive disorder* OR Hypertension).ti,ab,kf
5. exp animals/ not exp humans/
- 6 (1 and (2 or (3 and 4))) not 5 =16 (on 13/04/2016)

Embase

- 1 Papilloma/ OR papillomaviridae/ or exp alphapapillomavirus/ or exp wart virus/ or exp papillomavirus infection/ OR (Papilloma* OR Alphapapillomavir* OR HPV OR Genital Wart* OR Venereal Wart* OR Anogenital Wart* OR Ano-genital Wart* OR Anal Wart* OR Condylomata Acuminat*).ti,ab,kw
- 2 Pregnancy Outcome/ OR Exp Pregnancy Complication/ OR Exp pregnancy disorder/ OR (pregnancy outcome* OR pregnancy complication* OR pregnancy adverse outcome* OR pregnancy loss* OR pregnancy toxemia* OR pregnancy toxemia* OR Gestational hypertension OR Abortion* OR Miscarriage* OR Stillbirth* OR Still-birth* OR Perinatal outcome* OR Perinatal complication* OR Perinatal adverse outcome* OR Obstetric outcome* OR Obstetric complication* OR Obstetric adverse outcome* OR Preeclampsia* OR Eclampsia* OR Maternal outcome* OR Maternal complication* OR Maternal adverse outcome* OR Reproductive adverse outcome* OR Reproductive outcome* OR HELLP syndrome OR fetal growth restriction OR fetal growth retardation OR foetal growth restriction OR foetal growth retardation OR premature rupture of membrane* OR "premature rupture of fetal membrane" OR "premature rupture of foetal membrane" OR Poor Fetal Growth OR Poor Foetal Growth).ti,ab,kw
- 3 Exp named groups by pregnancy/ OR Exp Pregnancy/ OR (Pregnan* OR conception OR gravid* OR gestation* OR Childbearing OR "Child bearing" OR parturient OR parturition OR expectant OR Placenta*).ti,ab,kw
- 4 Prematurity/ OR Exp low birth weight/ OR (preterm OR premature OR prematurity OR low birthweight OR low-birth weight OR LBW OR VLBW OR ELBW OR small for gestational age OR Small for Gestation Age OR smallness for gestational age OR SGA OR hypertensive disorder* OR Hypertension).ti,ab,kw
5. exp animal/ not exp human/
- 6 (1 and (2 or (3 and 4))) not 5 =1019 (as of April 13, 2016).

Additional file 3: Screening titles and abstracts

1. Does the study include pregnant women and/or products of conception (fetuses, placentas)?
YES___ NO___ UNCLEAR___
2. Does the study report on adverse pregnancy outcomes (see definition of the outcomes of interest below)?
YES___ NO___ UNCLEAR___
3. Does the study report on HPV infection (confirmed by HPV test or cervical dysplasia)?
YES___ NO___ UNCLEAR___
4. Is this a relevant study design (cohort, case-control or cross-sectional)?
YES___ NO___ UNCLEAR___

If you answer NO to any of these questions, the citation will be excluded. All other citations will be included for further screening.

Additional file 4: Data extraction form

Notes:

- Be consistent in the order and style used to describe each report.
- Record any missing or unclear information so to indicate that the information was not found in the study report(s) but not forgotten.

Review title
Human Papilloma Virus infection and adverse pregnancy outcomes: a systematic review
Study ID (<i>surname of first author and year first full report of study was published e.g. Smith 2001</i>)
Notes

1. General Information

1. Date form completed (<i>dd/mm/yyyy</i>)	
2. Name/ID of person extracting data	
3. Reference citation (e.g. Medline)	
4. Study author contact details	
5. Publication type (<i>e.g. full report, abstract, letter</i>)	
Notes:	

2. Study eligibility

Study Characteristics	Eligibility criteria	Eligibility criteria met?			Location in text or source (<i>pg & ¶/fig/table</i>)
		Yes	No	Unclear	
Study design	Cohort	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Case-control	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Cross-sectional	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Participants	Pregnant women	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Product of conception (fetus, placenta)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Exposure	HPV infection (proved by HPV test)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	History of dysplasia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Outcomes	Miscarriages	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Preterm birth	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Low birth weight	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Pregnancy -induced hypertensive disorders Preeclampsia/eclampsia and gestational hypertension	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Intrauterine growth restriction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
INCLUDE <input type="checkbox"/>	EXCLUDE <input type="checkbox"/>				
Reason for exclusion					

Notes:	
--------	--

DO NOT PROCEED IF STUDY EXCLUDED FROM REVIEW

3. Characteristics of included studies

Population and setting

	Description <i>Include comparative information for each group</i>		Location in text <i>(pg & ¶/fig/table)</i>
	Exposed	Non exposed	
Population description <i>(from which study participants are drawn)</i>			
Setting <i>(including clinical setting and social context)</i>			
Inclusion criteria			
Exclusion criteria			
Method/s of recruitment of participants <i>(e.g. phone, mail, Prenatal care)</i>			
Total sample size			
Age (mean, median and range)			
Other genital infections	YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
Ethnicity (Proportion)	White Black Other	White Black Other	
Smoking (Proportion)			
Alcohol (Proportion)			
Note:			

Methods

	Descriptions as stated in report/paper	Location in text or source <i>(pg & /fig/table)</i>
Aim of study		
Design		
Unit of observation		
Exposure measurement		
	If HPV test, precise the technique used	
Start date		
End date		

Duration of participation <i>(from recruitment to last follow-up)</i>		
Notes:		

Outcomes

	Description as stated in report/paper (number with outcome/group sample size)		Location in text (pg & ¶/fig/table)
	Exposed	Non Exposed	
Primary outcomes	Miscarriages / Preterm birth /	Miscarriages / Preterm birth /	
Secondary outcomes	Low birth weight / Pregnancy induced hypertensive disorders / Intrauterine growth retardation /	Low birth weight / Pregnancy induced hypertensive disorders / Intrauterine growth retardation /	
Note: <i>Indicate the definition, if not defined as in this protocol</i>			

9.23 Matériel supplémentaire article 2

Supplementary_file_1. Search strategy

PubMed: 1094 citations found (search conducted on June 30th, 2018 and updated on December 1st, 2019)

1. (((((((Pregnant Women[mh] OR Pregnancy[mh] OR Pregnant*[tiab] OR conception[tiab] OR gravid*[tiab] OR gestation*[tiab] OR Childbearing[tiab] OR "Child bearing"[tiab] OR parturient[tiab] OR parturition[tiab] OR expectant[tiab] OR Placenta*[tiab] OR Pregnant*[OT] OR conception[OT] OR gravid*[OT] OR gestation*[OT] OR Childbearing[OT] OR "Child bearing"[OT] OR parturient[OT] OR parturition[OT] OR expectant[OT] OR Placenta*[OT])))
2. AND ((Infant, Premature[mh] OR Infant, Low Birth Weight[mh] OR preterm[tiab] OR premature[tiab] OR prematurity[tiab] OR low birthweight[tiab] OR low-birth weight[tiab] OR LBW[tiab] OR VLBW[tiab] OR ELBW[tiab] OR small for gestational age[tiab] OR Small for Gestation Age[tiab] OR smallness for gestational age[tiab] OR SGA[tiab] OR hypertensive disorder*[tiab] OR Hypertension[tiab] OR preterm[OT] OR premature[OT] OR prematurity[OT] OR low birthweight[OT] OR low-birth weight[OT] OR LBW[OT] OR VLBW[OT] OR ELBW[OT] OR small for gestational age[OT] OR Small for Gestation Age[OT] OR "smallness for gestational age"[OT] OR SGA[OT] OR hypertensive disorder*[OT] OR Hypertension[OT])) OR (Pregnancy Outcome[mh] OR Pregnancy Complications[mh] OR pregnancy outcome*[tiab] OR pregnancy complication*[tiab] OR pregnancy adverse outcome*[tiab] OR pregnancy loss*[tiab] OR pregnancy toxemia*[tiab] OR pregnancy toxemia*[tiab] OR Gestational hypertension[tiab] OR Abortion*[tiab] OR Miscarriage*[tiab] OR Stillbirth*[tiab] OR Still-birth*[tiab] OR Perinatal outcome*[tiab] OR Perinatal complication*[tiab] OR Perinatal adverse outcome*[tiab] OR Obstetric outcome*[tiab] OR Obstetric complication*[tiab] OR Obstetric adverse outcome*[tiab] OR Preeclampsia*[tiab] OR Eclampsia*[tiab] OR Maternal outcome*[tiab] OR Maternal complication*[tiab] OR Maternal adverse outcome*[tiab] OR "Reproductive outcome"[tiab] OR "Reproductive adverse outcome"[tiab] OR "Reproductive adverse outcomes"[tiab] OR "Reproductive outcomes"[tiab] OR HELLP syndrome[tiab] OR fetal growth restriction[tiab] OR fetal growth retardation[tiab] OR foetal growth restriction[tiab] OR foetal growth retardation[tiab] OR premature rupture of membrane*[tiab] OR "premature rupture of fetal membrane"[tiab] OR "premature rupture of foetal membrane"[tiab] OR Poor Fetal Growth[tiab] OR Poor Foetal Growth[tiab] OR pregnancy outcome*[OT] OR pregnancy complication*[OT] OR pregnancy adverse outcome*[OT] OR pregnancy loss*[OT] OR pregnancy toxemia*[OT] OR pregnancy toxemia*[OT] OR Gestational hypertension[OT] OR Abortion*[OT] OR Miscarriage*[OT] OR Stillbirth*[OT] OR Still-birth*[OT] OR Perinatal outcome*[OT] OR Perinatal complication*[OT] OR Obstetric outcome*[OT] OR Obstetric complication*[OT] OR Obstetric adverse outcome*[OT] OR "Reproductive adverse outcome"[OT] OR "Reproductive outcome"[OT] OR "Reproductive adverse outcomes"[OT] OR "Reproductive outcomes"[OT] OR Preeclampsia*[OT] OR Eclampsia*[OT] OR Maternal outcome*[OT] OR Maternal complication*[OT] OR HELLP syndrome[OT] OR fetal growth restriction[OT] OR fetal growth retardation[OT] OR foetal growth restriction[OT] OR "foetal growth retardation"[OT] OR premature rupture of membrane*[OT] OR "premature rupture of fetal membrane"[OT] OR "premature rupture of foetal membrane"[OT] OR "Poor Fetal Growth"[OT] OR "Poor Foetal Growth"[OT]))))
3. AND ((Papilloma[mh] OR Papillomaviridae[mh:noexp] OR Alphapapillomavirus[mh] OR Papillomavirus Infections[Mh] OR Papilloma*[tiab] OR Alphapapillomavir*[tiab] OR HPV[tiab] OR Genital Wart*[tiab] OR Venereal Wart*[tiab] OR Anogenital Wart*[tiab] OR Ano-genital Wart*[tiab] OR Anal Wart*[tiab] OR Condylomata Acuminat*[tiab] OR Papilloma*[OT] OR Alphapapillomavir*[OT] OR HPV[OT] OR Genital Wart*[OT] OR Anogenital Wart*[OT] OR Anal Wart*[OT] OR Condylomata Acuminat*[OT])) NOT ((animals[mh] NOT humans[mh])))

Updating the PubMed search between last run on June 30th, 2018 and December 1st, 2019:

4. AND "2018/07/01"[CRDT] : "2019/12/01"[CRDT] (43 new citations found)

Medline Ovid: 1053 citations found (search conducted on June 30th, 2018 and updated on December 1st, 2019)

1. exp Papilloma/ or Papillomaviridae/ or exp Alphapapillomavirus/ or exp Papillomavirus Infections/ or (Papilloma* or Alphapapillomavir* or HPV or Genital Wart* or Venereal Wart* or Anogenital Wart* or Ano-genital Wart* or Anal Wart* or Condylomata Acuminat*).ti,ab,kf
2. exp Pregnancy Outcome/ or exp Pregnancy Complications/ or (pregnancy outcome* or pregnancy complication* or pregnancy adverse outcome* or pregnancy loss* or pregnancy toxemia* or pregnancy toxemia* or Gestational hypertension or Abortion* or Miscarriage* or Stillbirth* or Still-birth* or Perinatal outcome* or Perinatal complication* or Perinatal adverse outcome* or Obstetric outcome* or Obstetric complication* or Obstetric adverse outcome* or Preeclampsia* or Eclampsia* or Maternal outcome* or Maternal complication* or Maternal adverse outcome* or Reproductive adverse outcome* or Reproductive outcome* or HELLP syndrome or fetal growth restriction or fetal growth retardation or foetal growth restriction or foetal growth retardation or premature rupture

of membrane* or "premature rupture of fetal membrane" or "premature rupture of foetal membrane" or Poor Fetal Growth or Poor Foetal Growth).ti,ab,kf

3. Pregnant Women/ or exp Pregnancy/ or (Pregnan* or conception or gravid* or gestation* or Childbearing or "Child bearing" or parturient or parturition or expectant or Placenta*).ti,ab,kf
4. exp Infant, Premature/ or exp Infant, Low Birth Weight/ or (preterm or premature or prematurity or low birthweight or low-birth weight or LBW or VLBW or ELBW or small for gestational age or Small for Gestation Age or smallness for gestational age or SGA or hypertensive disorder* or Hypertension).ti,ab,kf
5. 2 OR 4
6. 1 AND 3 AND 5
7. Limit 6 to humans

Updating the MEDLINE Ovid search between last run on June 30th, 2018 and December 1st, 2019:

8. ("20180630" or 201807* or 201808* or 201809* or 201810* or 201811* or 201812* or 2019*).dt.ez.ed
9. 7 AND 8 (**67 new citations found**)

EBM Reviews: 31 citations found (search conducted on June 30th, 2018 and updated on December 1st, 2019)

1. Exp Papilloma/ OR Papillomaviridae/ OR Exp Alphapapillomavirus/ OR Exp Papillomavirus Infections/ OR (Papilloma* OR Alphapapillomavir* OR HPV OR Genital Wart* OR Venereal Wart* OR Anogenital Wart* OR Ano-genital Wart* OR Anal Wart* OR Condylomata Acuminat*).ti,ab,kf
2. Exp Pregnancy Outcome/ OR Exp Pregnancy Complications/ OR (pregnancy outcome* OR pregnancy complication* OR pregnancy adverse outcome* OR pregnancy loss* OR pregnancy toxemia* OR pregnancy toxemia* OR Gestational hypertension OR Abortion* OR Miscarriage* OR Stillbirth* OR Still-birth* OR Perinatal outcome* OR Perinatal complication* OR Perinatal adverse outcome* OR Obstetric outcome* OR Obstetric complication* OR Obstetric adverse outcome* OR Preeclampsia* OR Eclampsia* OR Maternal outcome* OR Maternal complication* OR Maternal adverse outcome* OR Reproductive adverse outcome* OR Reproductive outcome* OR HELLP syndrome OR fetal growth restriction OR fetal growth retardation OR foetal growth restriction OR foetal growth retardation OR premature rupture of membrane* OR "premature rupture of fetal membrane" OR "premature rupture of foetal membrane" OR Poor Fetal Growth OR Poor Foetal Growth).ti,ab,kf
3. Pregnant Women/ OR Exp Pregnancy/ OR (Pregnan* OR conception OR gravid* OR gestation* OR Childbearing OR "Child bearing" OR parturient OR parturition OR expectant OR Placenta*).ti,ab,kf
4. Exp Infant, Premature/ OR Exp Infant, Low Birth Weight/ OR (preterm OR premature OR prematurity OR low birthweight OR low-birth weight OR LBW OR VLBW OR ELBW OR small for gestational age OR Small for Gestation Age OR smallness for gestational age OR SGA OR hypertensive disorder* OR Hypertension).ti,ab,kf
5. 2 or 4
6. 1 and 3 and 5
7. Limit 6 to humans

Updating the EBR Reviews search between last run on June 30th, 2018 and December 1st, 2019:

8. Limit 7 to yr="2018-2019" (**6 new citations found**)

Embase: 856 citations found (search conducted on June 30th, 2018 and updated on December 1st, 2019)

1. Papilloma/ or papillomaviridae/ or exp alphapapillomavirus/ or exp wart virus/ or exp papillomavirus infection/ or (Papilloma* or Alphapapillomavir* or HPV or Genital Wart* or Venereal Wart* or Anogenital Wart* or Ano-genital Wart* or Anal Wart* or Condylomata Acuminat*).ti,ab,kw
2. Pregnancy Outcome/ or exp Pregnancy Complication/ or exp pregnancy disorder/ or (pregnancy outcome* or pregnancy complication* or pregnancy adverse outcome* or pregnancy loss* or pregnancy toxemia* or pregnancy toxemia* or Gestational hypertension or Abortion* or Miscarriage* or Stillbirth* or Still-birth* or Perinatal outcome* or Perinatal complication* or Perinatal adverse outcome* or Obstetric outcome* or Obstetric complication* or Obstetric adverse outcome* or Preeclampsia* or Eclampsia* or Maternal outcome* or Maternal complication* or Maternal adverse outcome* or Reproductive adverse outcome* or Reproductive outcome* or HELLP syndrome or fetal growth restriction or fetal growth retardation or foetal growth restriction or foetal growth retardation or premature rupture of membrane* or "premature rupture of fetal membrane" or "premature rupture of foetal membrane" or Poor Fetal Growth or Poor Foetal Growth).ti,ab,kw
3. exp named groups by pregnancy/ or exp Pregnancy/ or (Pregnan* or conception or gravid* or gestation* or Childbearing or "Child bearing" or parturient or parturition or expectant or Placenta*).ti,ab,kw
4. Prematurity/ or exp low birth weight/ or (preterm or premature or prematurity or low birthweight or low-birth weight or LBW or VLBW or ELBW or small for gestational age or Small for Gestation Age or smallness for gestational age or SGA or hypertensive disorder* or Hypertension).ti,ab,kw.

5. 2 or 4
6. 1 and 3 and 5
7. Limit 6 to humans

Updating the Embase search between last run on June 30th, 2018 and December 1st, 2019:

8. Limit 7 to dc=20180630-20191201 (**92 new citations found**).

Supplementary_table_1. Characteristics of included studies

Author, publication year (Country, study period) [Reference]	Study design	Inclusion criteria	HPV exposure measurement (HPV types identified)	Time point detection (specimens)	Sample size and mean age (\pm SD)		Adverse pregnancy outcomes and HPV status Number per group or OR	
					Exposed or Cases	Unexposed or Controls	Events/ Exposed or Exposed/Cases	Events/ Unexposed or Exposed/Controls
Vankandondera, 2019 (Kenya) [95]	Prospective cohort	HIV positive pregnant women at 36 weeks or less	INNO-LiPA HPV genotyping extra essay (HR-HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, and 69 and LR-HPV: 6, 11, 26, 40, 43, 44, 53, 54, 66, 70, 71, 73, 74, and 82)	Pregnancy (Cervical)	206 HR-HPV+ (28.1 \pm 4.8)	39 HR-HPV- (27.2 \pm 5.3)	PTB aOR 1.0 (0.5-2.2)	
Caballero, 2019 (USA, 2010-2015) [96]	Retrospective cohort	Singleton pregnancies during study period	Exposed: HR-HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) positive or two consecutive HSIL, LSIL, ASC-H Unexposed: Negative HR-HPV or two consecutive normal cytology	Within three years before delivery (Cervical)	813 HPV+ or abnormal cytology	1308 HPV- or normal cytology	23 PPROM/813 HPV+ or abnormal cytology	18 PPROM/1308 HPV- or normal cytology
Bober, 2019 (Poland, 2010-2015) [97]	Case-control	Cases: Spontaneous abortions (SA) Controls: Full term deliveries (FTD)	PCR BIOTOOLS B&M (6, 11, 13, 16, 18, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68 and 69)	Postnatal (Cervicovaginal and placenta)	84 SA	59 FTD	15 HPV+/84 SA	4 HPV+/59 FTD
Pandey, 2019 (India, 2015-2016) [87]	Prospective cohort	Singleton pregnancies before 14 weeks of gestation	PCR PGMY09/11 and GP5+/GP6+ primers (HPV 16, 18, 29, 32, 35, 45, 51, 52, 54, 56, 61, 82, 84, 87, 97)	Pregnancy (Vaginal)	41 (28.1 \pm 4.6)	63 (27.3 \pm 3.6)	9 PTB/41 HPV+ 6 PPROM/41 HPV+ 2 IUGR /41 HPV+ 3 PIHD /41 HPV+ 2 SA /41 HPV+	4 PTB/63 HPV- 2 PPROM/63 HPV- 3 IUGR/63 HPV- 4 PIHD/63 HPV- 3 SA/63 HPV-

Author, publication year (Country, study period) [Reference]	Study design	Inclusion criteria	HPV exposure measurement (HPV types identified)	Time point detection (specimens)	Sample size and mean age (\pm SD)		Adverse pregnancy outcomes and HPV status Number per group or OR	
					Exposed or Cases	Unexposed or Controls	Events/ Exposed or Exposed/Cases	Events/ Unexposed or Exposed/Controls
Aldhous, 2019 (Scotland, 1999-2015) [98]	Retrospective cohort	Singleton pregnancies who had HPV test	Hybrid Capture 2, Optiplex HR HPV, RealTime HR HPV assay, In house PCR assay or Linear Array (6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 66, 68, 72, 73, and 81)	Within one year postnatal (Cervical)	1400 HR-HPV+	2421 HR-HPV-	98 spontaneous PTB/1400 HR-HPV+	140 spontaneous PTB/2421 HR-HPV-
Kaur, 2018 (USA, 2004-2011) [99]	Retrospective	Singleton pregnancies	Genital warts	Pregnancy (Genital)	380 with genital warts	25704 without genital warts	LBW: aOR 1.94 (1.14-3.30) PE: aOR 0.57 (0.19-1.68) PROM: aOR 1.47 (0.53-4.06) PTB: aOR 0.53 (0.29-0.94)	
Ambühl, 2017, (Denmark, 2014-2016) [45]	Case control	Cases: Preterm births (PTB) Controls: full term deliveries Cases: spontaneous abortions Controls: elective abortions	PCR DNA and in situ hybridization (6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, and 82)	Postnatal (Placenta)	68 PTB (30.8 \pm 5.0) 46 SA (30.7 \pm 5.05)	103 FTD (28.6 \pm 4.51) 54 elective abortions (26.6 \pm 5.82)	6 HPV+ /68 PTB 5 HPV+ /46 SA	9 HPV+ /103 FTD 11 HPV+ /54 elective abortion
Nimrodi, 2018 (Israel, 1988-2014) [100]	Retrospective cohort	Women with Pap test within 2 years prior to delivery	Exposed: ASCUS, ASC-H, LSIL, HSIL, or CIN Unexposed: normal cytology	Within two years prior to the index pregnancy (Cervical)	200 abnormal cytology (31.04 \pm 5.0)	11225 normal cytology (30.77 \pm 4.8)	14 PTB/200 abnormal cytology 4 PPROM/200 abnormal cytology 24 PROM/200 abnormal cytology 4 IUGR/200 abnormal cytology	953 PTB/11225 normal cytology 195 PPROM/11225 normal cytology 1269 PROM/11225 normal cytology 284 IUGR/11225 normal cytology

Author, publication year (Country, study period) [Reference]	Study design	Inclusion criteria	HPV exposure measurement (HPV types identified)	Time point detection (specimens)	Sample size and mean age (\pm SD)		Adverse pregnancy outcomes and HPV status Number per group or OR	
					Exposed or Cases	Unexposed or Controls	Events/ Exposed or Exposed/Cases	Events/ Unexposed or Exposed/Controls
Ford, 2017 (Australia, 2008-2012) [101]	Retrospective cohort	Pap test within two years prior to singleton delivery	Exposed: low, intermediate or high-grade cytohistopathology Unexposed: normal cervical cytohistopathology	Within two years prior to the index pregnancy (Cervical)	1311 abnormal cytology/histopathology	30516 normal cytology/histopathology	146 IUGR/1311 abnormal cytology and/or histopathology	2363 IUGR /30516 normal cytology and/or histopathology
Mosbah, 2017 (Egypt, 2015-2016) [46]	Case control	Cases: Preterm birth (PTB) Controls: FTD without any medical or obstetrical complication	Real time PCR-DNA (HPV-6, 11, 16 and 18)	Postnatal (Placenta)	53 PTB (24.0 \pm 4.1)	50 FTD (23.8 \pm 4.6)	10 HPV+ /53 PTB	2 HPV+ / 50 FTD
Lopez-Hernandez, 2016 (Mexico, 2012-2014) [102]	Retrospective cohort	History of Spontaneous abortion (SA)	PCR-DNA (HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 and 68)	Postnatal (Cervical)	113 HPV+	1198 HPV-	34 SA /113 HPV+	398 SA /1198 HPV-
Oborna, 2016 (Czech Republic, 2013-2015) [103]	Prospective cohort	Women from infertile couples	PCR-DNA (14 HR-HPV)	Pre- in vitro fertilization (IVF) (Cervical)	18 HPV+ (mean age: 32.7)	88 HPV-	3 SA /18 HPV+	21 SA /88 HPV-
Subramaniam, 2016 (USA, 2013) [104]	Retrospective Cohort	Singletons deliveries	Exposed: abnormal cytology/ positive HR-HPV (Roche cobas 4800 system and real-time PCR) Unexposed: normal cytology/negative HR-HPV, or ASCUS/negative HR-HPV	Within 3 years before delivery (Cervical)	242 HPV+ (26.4 \pm 4.8)	2079 HPV- (28.1 \pm 5.1)	40 PTB /242 HPV+ 18 PROM /242 HPV+ 41 PIHD /242 HPV+ 9 FD /242 HPV+ 8 IUGR /242 HPV+	253 PTB /2079 HPV- 89 PROM /2079 HPV- 341 PIHD /2079 HPV- 29 FD /2079 HPV- 57 IUGR /2079 HPV-

Author, publication year (Country, study period) [Reference]	Study design	Inclusion criteria	HPV exposure measurement (HPV types identified)	Time point detection (specimens)	Sample size and mean age (\pm SD)		Adverse pregnancy outcomes and HPV status Number per group or OR	
					Exposed or Cases	Unexposed or Controls	Events/ Exposed or Exposed/Cases	Events/ Unexposed or Exposed/Controls
			(PCR: fourteen HR-HPV including HPV-16 /18)					
Slatter, 2015 (New Zealand, 2009-2014) [54]	Retrospective cohort	HPV unvaccinated women with complete data on clinical, pregnancy history, and placenta tissues available	Immuno-histochemistry, In situ hybridization, PCR, Western blot and transmission electron microscopy (HPV-6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 68)	Postnatal (Placenta)	253 HPV+ (31.1 \pm 5.5)	86 HPV- (30.7 \pm 6.2)	74 PTB /253 HPV+ 55 IUGR /253 HPV+ 13 FD /253 HPV+ 20 PE /253 HPV+	14 PTB /86 HPV- 17 IUGR /86 HPV- 3 FD /86 HPV- 0 PE/ 86 HPV-
Kaur, 2015 (USA, 2012-2014) [105]	Retrospective Cohort	Deliveries during study period	Exposed: ASCUS, LSIL, and HSIL Unexposed: normal Paptest	Pap test during pregnancy	221 abnormal Paptest	4801 Normal Paptest	PTB: aOR 1.79 (1.14-2.82) PROM: aOR 1.39 (0.54 -3.58) PE: aOR 2.80 (1.26-6.21) LBW: aOR 2.56 (1.55-4.26)	
Miller, 2015 (USA, 2010-2014) [106]	Retrospective cohort	Singleton deliveries	Exposed: history dysplasia without an excisional procedure Unexposed: no history of dysplasia	Prenatal (cervical samples)	3023 Abnormal cytocolposcopy (32.1 \pm 4.7)	14149 Normal cytocolposcopy (31.2 \pm 5.5)	197 PTB /3023 Abnormal cytocolposcopy	905 PTB /14149 Normal cytology
McDonnold, 2014 (USA, 2009-2011) [107]	Retrospective Cohort	Pap test at entry to prenatal care of the index pregnancy and within three years of the pregnancy	Exposed: LSIL, HSIL, ASC-H or ASCUS with positive HR-HPV testing Unexposed: two normal pap smears at entry to care of the index pregnancy and within 3 years prior of it (PCR DNA: 16, 18,	At entry to prenatal care and within three years before the pregnancy (Cervical)	314 HPV+	628 HPV-	31 PTB /314 HPV+ 32 PE /314 HPV+	41 PTB /628 HPV- 31 PE /628 HPV-

Author, publication year (Country, study period) [Reference]	Study design	Inclusion criteria	HPV exposure measurement (HPV types identified)	Time point detection (specimens)	Sample size and mean age (\pm SD)		Adverse pregnancy outcomes and HPV status Number per group or OR	
					Exposed or Cases	Unexposed or Controls	Events/ Exposed or Exposed/Cases	Events/ Unexposed or Exposed/Controls
			31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, and 68)					
Hong, 2014 (USA, 2009-2010) [108]	Retrospective cohort	Pap test within one year prior to delivery	Exposed: Positive HR-HPV or abnormal Pap Unexposed: negative Pap/negative or unknown HR-HPV, or ASCUS/negative HR-HPV	Within one year prior to delivery (Cervical)	213 HPV+ (median 24; IQR 21-29)	2473 HPV- (median 29; IQR 24-33)	26 PTB /213 HPV+	242 PTB /2473 HPV-
Torres, 2013 (Puerto Rico, 2006-2010) [109]	Retrospective cohort	Pregnancy cytology screening	Exposed: LSIL and HSIL Unexposed: normal cytology (Excluding ASCUS)	Pregnancy (Cervical)	59 Abnormal cytology	2000 Normal cytology	18 PTB /59 Abnormal cytology	235 PTB /2000 Normal cytology
Cho, 2013 (South Korea 2010-2011) [110]	Cross-sectional	Women at 6 weeks postpartum follow up	Hybrid Capture (HC)-II (qualitative HR-HPV: any genotype: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 and 68)	Postnatal (Cervical)	44 HPV+ (30 \pm 5)	267 HPV- (31 \pm 4)	7 PTB /44 HPV+ 0 PE /44 HPV+ 12 PROM /44 HPV+	37 PTB /267 HPV- 21 PE /267 HPV- 38 PROM /267 HPV-
Conde-Ferraez, 2013 (Mexico) [71]	Case control	Cases: spontaneous abortion (SA) Controls FTD, with viable products	PCR-DNA (HPV-6, 11, 16, 18 and 58)	Postnatal (Cervical)	139 SA (mean age: 28.6; range 14-47)	138 FTD (mean age: 25.3; range 16-38)	34 HPV+ /139 SA	21 HPV+ /138 FTD

Author, publication year (Country, study period) [Reference]	Study design	Inclusion criteria	HPV exposure measurement (HPV types identified)	Time point detection (specimens)	Sample size and mean age (\pm SD)		Adverse pregnancy outcomes and HPV status Number per group or OR	
					Exposed or Cases	Unexposed or Controls	Events/ Exposed or Exposed/Cases	Events/ Unexposed or Exposed/Controls
Comar, 2013 (Italy)[111]	Prospective cohort	IVF	PCR-DNA (HR-HPV: 16, 33, 52, 54, 58, 60 and 68; LR-HPV 6)	Pre-in vitro fertilization (Cervical)	12 HPV+ (36.9 \pm 4.2) 2 clinical pregnancies (HPV+)	70 HPV- (37.3 \pm 4.1) 11 clinical pregnancies (HPV-)	1 SA /2 HPV+	2 SA /11 HPV-
Ticconi, 2013 (Italy, 2010-2012) [112]	Case control	Cases: recurrent miscarriage Controls: No history of miscarriage and with at least one pregnancy at term	PCR-DNA and HC-2 (HPV-16, 18, 42, 45 and 73)	Postnatal (Cervical)	49 SA (38.3 \pm 7.1)	475 FTD (36.5 \pm 8.9)	13 HPV+ /49 SA	294 HPV+ /475 FTD
Yang, 2013 (China) [113]	Prospective cohort	Exposed abnormal cytology (ASCUS, LSIL, HSIL and AGC) and had HR-HPV positive test results Unexposed ASCUS and HR-HPV negative test	HC-2 (qualitative HR-HPV: any genotype: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 and 68)	At entry to infertility care (Cervical)	56 HPV+ and cytology+ (33.7 \pm 5.0) 19 clinical pregnancies	56 HPV- (32.8 \pm 4.3) 23 clinical pregnancies	3 SA /19 HPV+	3 SA /23 HPV-
Perino, 2011 (Italy, 2008-2009) [114]	Prospective cohort	No cytological abnormalities within the 12 previous months	PCR-DNA (HPV any type/HPV-16 and HPV-66 were the most frequent)	Pre-in vitro fertilization (Cervical)	15 HPV+	51 HPV-	6 SA /15 HPV+	7 SA /51 HPV-

Author, publication year (Country, study period) [Reference]	Study design	Inclusion criteria	HPV exposure measurement (HPV types identified)	Time point detection (specimens)	Sample size and mean age (\pm SD)		Adverse pregnancy outcomes and HPV status Number per group or OR	
					Exposed or Cases	Unexposed or Controls	Events/ Exposed or Exposed/Cases	Events/ Unexposed or Exposed/Controls
Skoczynski, 2011 (Poland, 2009-2010) [115]	Case control	Cases: spontaneous abortions occurred Controls: FTD	PCR-DNA (HPV-16 and 18)	Postnatal (Placenta)	28 HPV+ (31.6 \pm 4.9)	101 HPV- (29.5 \pm 5.6)	9 SA /28 HPV+	42 SA /101 HPV-
Zuo (a), 2011 (USA, 1996- 2008) [88]	Retrospective cohort	Pregnant women with ASCUS and AGUS	HC- II (qualitative HR-HPV: any genotype: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 and 68)	During pregnancy (Cervical)	160 HPV+	227 HPV-	47 PTB /160 HPV+	23 PTB /227 HPV-
Zuo (b), 2011 (USA, 1996-2008) [88]	Retrospective Cohort	Pregnancy cytology screening	Exposed: abnormal cytology (LSIL and HSIL) Unexposed: normal cytology	During pregnancy (Cervical)	264 Abnormal cytology	715 Normal cytology	56 PTB /264 Abnormal cytology	116 PTB /715 Normal cytology
Cohen, 2011 (Israel, 1988-2008) [116]	Retrospective cohort	Pregnant women with and without genital warts	Exposed genital warts observed at delivery Unexposed deliveries without genital warts	Perinatal genital warts	65 with genital warts	227202 without genital warts	7 PTB /65 genital warts 6 PROM /65 genital warts 6 LBW /65 genital warts 5 PIHD /65 genital warts 1 IUGR /65 genital warts	17949 PTB /227202 without genital warts 16813 PROM /227202 without genital warts 18176 LBW /227202 without genital warts 12951 PIHD /227202 without genital warts 4771 IUGR /227202 without genital warts
Mammas, 2010 (Greece, 2002-2006) [117]	Prospective cohort	Primiparous with singleton pregnancy	PCR-DNA (HPV-11, 16, 18 and 33)	Postnatal (Cervical)	147 HPV+ (mean age: 28; range 16-41)	129 HPV- (mean age: 32; range 18-38)	19 PTB /147 HPV+	7 PTB/129 HPV-
Banhidy, 2010 (Hungary, 1986-1996) [118]	Case control	Cases: congenital birth defects	Genital warts	Prenatal genital warts	22843 with birth defects	38151 without birth defects	17 genital warts /22843 birth defects	25 genital warts /38151 without birth defects

Author, publication year (Country, study period) [Reference]	Study design	Inclusion criteria	HPV exposure measurement (HPV types identified)	Time point detection (specimens)	Sample size and mean age (\pm SD)		Adverse pregnancy outcomes and HPV status Number per group or OR	
					Exposed or Cases	Unexposed or Controls	Events/ Exposed or Exposed/Cases	Events/ Unexposed or Exposed/Controls
	Retrospective cohort	Controls: neonates without birth defects Women whose babies had no abnormalities (the control group from the above-mentioned study)	Diagnosis of genital warts in pregnant women based on prospective evaluations by obstetricians recorded in prenatal maternity logbooks	Prenatal genital warts	25 with genital warts (mean age: 21.7)	38126 without genital warts (mean age: 25.5)	7 PTB /25 genital warts 3 LBW /25 genital warts	3489 PTB /38126 without genital warts 2164 LBW /38126 without genital warts
Zaidi, 2010 (USA, 2005- 2009) [119]	Retrospective cohort	Antepartum HR HPV	HC- II (HR-HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 and 68)	Prenatal (Cervical)	219 HPV+ (mean age: 24)	509 HPV- (mean age: 29)	HPV infection was not associated with preterm labor, premature rupture of membranes or chorioamnionitis (numerical data not reported)	
Gomez, 2008 (USA) [49]	Case control	Cases: pre-eclampsia and spontaneous preterm delivery Controls: FTD	PCR-DNA (HPV-6, 11, 16 and 18)	Postnatal (Placenta)	30 PTB (28.1 \pm 6.5) 48 PE (25.9 \pm 7.2)	30 FTD (26.3 \pm 6.6)	15 HPV+ /30 PTB 8 HPV+ /48 PE	6 HPV+ /30 FTD
Karowicz-Bilinska, 2007 (Poland, 2005-2007) [120]	Case control	Cases: fetal growth restriction Control: normal fetal weight	PCR-DNA (HPV-6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 and 58)	Postnatal (Cervical and Placental)	54 IUGR (Mean age: 27.6)	20 controls (Mean age: 25.4)	6 HPV+/54 IUGR	1 HPV+ /20 Controls
Srinivas, 2006 (USA, 2002-2004) [50]	Case control	Cases: pregnancy loss between 14-23 weeks	PCR-DNA (HPV-6, 11, 16 and 18)	Postnatal (Placenta)	84 SA (26.7 \pm 7.2)	16 Controls (29.3 \pm 7.8)	48 HPV+ /84 SA	5 HPV+ /16 Controls

Author, publication year (Country, study period) [Reference]	Study design	Inclusion criteria	HPV exposure measurement (HPV types identified)	Time point detection (specimens)	Sample size and mean age (\pm SD)		Adverse pregnancy outcomes and HPV status Number per group or OR	
					Exposed or Cases	Unexposed or Controls	Events/ Exposed or Exposed/Cases	Events/ Unexposed or Exposed/Controls
		Controls: second trimester therapeutic termination						
Spandorfer, 2006 (USA) [121]	Prospective cohort	Normal pap smear	HC II (HR-HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 and 68)	Pre-IVF (Cervical)	17 HPV+ (35.5 \pm 6.0) 4 clinical pregnancies	89 HPV- (36.1 \pm 5.5)46 clinical pregnancies	No differences in spontaneous abortion rates were noted between HPV+ and HPV- (numerical data not reported)	
Tanaka, 2000 (Japan, 1995) [122]	Retrospective cohort February-October 1995	Women with normal pap smear and underwent IVF	PCR-DNA (HPV 16)	Pre-in vitro fertilization (Cervical)	10 HPV+ (35.1 \pm 1.7) 5 clinical pregnancies	182 HPV- (33.5 \pm 3.8) 39 clinical pregnancies	2 SA /5 HPV+	8 SA /39 HPV-
Hermonat, 1997 (USA) [51]	Case control	Cases: SA Controls: Elective abortions	PCR-DNA and Dot blot hybridization (HPV-16/18)	Postnatal (Placenta)	25 SA	15 Controls	15 HPV+/18 SA	10 HPV+/22 Controls
Sikström, 1995 (Sweden, 1989-1991) [123]	Retrospective cohort	Postnatal HPV testing	DNA Hybridization (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33 and 35)	Postnatal (Cervical)	66 HPV+ (24.5 \pm 0.23)	906 HPV- (25.9 \pm 0.23)	8 SA /66 HPV+	56 SA /906 HPV-

SD: Standard deviation; IQR: Interquartile range, PTB: preterm birth, FTD: Full term delivery, SA: spontaneous abortion, IUGR: intrauterine growth restriction, PPRM: preterm premature rupture of membranes; PROM: premature rupture of membranes, PE: preeclampsia; LBW low birth weight, IVF: in vitro fertilization, HC II: Hybrid Capture II, HR-HPV: High-risk human papillomavirus, AGUS: Atypical glandular cells of undetermined significance, ASC-H: atypical squamous cells cannot rule out high-grade lesions, ASCUS: atypical squamous cells with undetermined significance, HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesions, LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesions, CIN: cervical intraepithelial neoplasia.

Supplementary_table_2. Assessment of methods used to control for confounding

Author, publication year (Country, study period) [Reference]	Outcome	Multivariate regression	No confounding		Potential confounders	Summary of variables considered in the meta- analysis as appropriately adjusted ^b
		Adjusted variables	Restriction	Bivariate analysis ^a	Bivariate analysis ^a	
			Excluded variables	Variable(s) with similar distribution	Variable(s) without similar distribution for which no adjustment has been done	
Vankandondera, 2019 (Kenya) [95]	PTB	Age, Education, Socioeconomic status, number of children, Duration since HIV diagnosis, CD4 count, WHO clinical staging, and Antiretroviral regimen				Age, Socioeconomic status, Parity
Caballero, 2019 (USA, 2010-2015) [96]	PPROM	Age, Drug use, Smoking during pregnancy, History of PPRM, History of cervical conization, Ethnicity, Parity, and Insurance status	Multiple pregnancies Age <16 and >49 years	History of preterm labor Other concurrent genital or sexually transmitted infections Concurrent bacterial vaginosis infection	Body mass index	Age, Multiple pregnancies, Smoking, Obstetrical risk factors ^c , Socioeconomic status ^d , Previous adverse pregnancy outcomes ^e , Other genital infections ^f , Parity ^g
	PTB	Age, PPRM, Pregnancy related- hypertension, Smoking, Ethnicity, and Insurance status	Multiple pregnancies Age <16 and >49 years			Age, Multiple pregnancies, Smoking, Obstetrical risk factors, Socioeconomic status
Bober, 2019 (Poland, 2010- 2015) [97]	SA					None
Pandey, 2019 (India, 2015-2016) [87]	PTB		Multiple pregnancies	Age	Body mass index	Age, Multiple pregnancies,
	SA PPROM IUGR PIHD		History of cervical dysplasia	Parity		Parity
Aldhous, 2019 (Scotland, 1999- 2015) [98]	PTB	Age, Ethnicity, Socioeconomic status, Parity, Smoking, Diabetes, Body mass index, and Hypertensive disorders	Multiple pregnancies Age <16 and >45 years			Age, Multiple pregnancies, Socioeconomic status, Smoking, Parity, Obstetrical risk factors
Kaur, 2018 (USA, 2004-2011) [99]	LBW	Age, Marital status, Ethnicity,	Multiple pregnancies			Age, Multiple pregnancies,
	PE	Education, Chlamydia,				Socioeconomic status,
	PROM PTB	Gonorrhoea, Body mass index, Smoking, Gestational diabetes, Gestational age.				Other genital infections, Smoking,

Author, publication year (Country, study period) [Reference]	Outcome	Multivariate regression Adjusted variables	No confounding Restriction Excluded variables	Bivariate analysis ^a Variable(s) with similar distribution	Potential confounders Bivariate analysis ^a Variable(s) without similar distribution for which no adjustment has been done	Summary of variables considered in the meta-analysis as appropriately adjusted ^b
		Smoking, Previous pregnancy outcomes (no previous pregnancy, abortion, ectopic pregnancy, live birth), Medical conditions (such as anemia, hypertension, diabetes, asthma, urinary tract infections, epilepsy, and unspecified other medical condition)				Obstetrical risk factors Parity Previous adverse pregnancy outcomes Smoking Socioeconomic status
Mosbah, 2017 (Egypt, 2015-2016) [46]	PTB		Past and current sexual transmitted diseases, Lower genital infections, Pregnancy complications predisposing to PTB (preeclampsia, gestational diabetes, multiple pregnancies or polyhydramnios)	Maternal age, Body mass index, Gravidity Parity Previous PTB		Age Multiple pregnancies Obstetrical risk factors Previous adverse pregnancy outcomes Parity Body mass index
Lopez-Hernandez, 2016 (Mexico, 2012-2014) [102]	SA	Onset of sexual activity Number of pregnancies Number of normal labors Number of C-section Number of sexual partners		Smoking, Abnormal bleeding, Vaginal discharge, Vaginal burning	Abnormal cervical cytology	Parity Smoking
Oborna, 2016 (Czech Republic, 2013-2015) [103]	SA					None
Subramaniam, 2016 (USA, 2013) [104]	PTB PROM	Maternal age, Infections (chlamydia, gonorrhea, HIV, syphilis, hepatitis B, Group B streptococci, bacterial vaginosis, trichomoniasis, Herpes simplex virus) Ethnicity, Marital status, Insurance,	Women <21 and > 45 years, Multiple pregnancies, Congenital anomalies, IVF, Systemic diseases, Cervical cancer Prior cervical procedures (cryotherapy, excision or conization)	Alcohol, Chronic hypertension		Age Multiple pregnancies Other genital infections Obstetrical risk factors Parity Previous adverse pregnancy outcomes Smoking

Author, publication year (Country, study period) [Reference]	Outcome	Multivariate regression	No confounding	Potential confounders	Summary of variables considered in the meta-analysis as appropriately adjusted ^b
		Adjusted variables	Restriction Excluded variables	Bivariate analysis ^a Variable(s) with similar distribution	
	PIHD Fetal death IUGR	Smoking, Drug use, Diabetes, Prior preterm birth and parity Maternal age, Infections (chlamydia, gonorrhea, HIV, syphilis, hepatitis B, Group B streptococci), bacterial vaginosis, trichomoniasis, Herpes simplex virus) Ethnicity, Marital status, Insurance, Smoking, Drug use, Diabetes, Prior preterm birth and parity Chronic hypertension (for outcome: PIHD, Fetal death, and IUGR)			Socioeconomic status Age Multiple pregnancies Other genital infections Obstetrical risk factors Parity Previous adverse pregnancy outcomes Smoking Socioeconomic status
Slatter, 2015 (New Zealand, 2009-2014) [54]	PTB IUGR Fetal death PIHD		Multiple pregnancies, Fetal anomalies, Known current infections (chlamydia, gonorrhea, HIV, syphilis, hepatitis B, toxoplasma, rubella) and positive swab for vaginosis, fungi and trichomonas vaginalis.	Body mass index, Maternal age, Parity, Gravidity Body mass index, Maternal age	Age Multiple pregnancies Other genital infections Parity Body mass index Age Multiple pregnancies Other genital infections Body mass index
Kaur, 2015 (USA, 2012-2014) [105]	PTB PROM PE	Age, Ethnicity, Smoking, Previous preterm, Gestational age, Infection with Chlamydia and	Multiple pregnancies	Obesity	Age, Multiple pregnancies, Socioeconomic status, Smoking,

Author, publication year (Country, study period) [Reference]	Outcome	Multivariate regression	No confounding		Potential confounders	Summary of variables considered in the meta-analysis as appropriately adjusted ^b
		Adjusted variables	Restriction	Bivariate analysis ^a	Bivariate analysis ^a	
			Excluded variables	Variable(s) with similar distribution	Variable(s) without similar distribution for which no adjustment has been done	
	LBW	Gonorrhea, Previous abortions, Delivery type, Gestational diabetes and Chronic hypertension. Preterm birth was not adjusted for gestational age. Except for preeclampsia, all other outcomes were additionally adjusted for preeclampsia				Obstetrical risk factors, Previous adverse pregnancy outcomes, Other genital infections
Miller, 2015 (USA, 2010-2014) [106]	PTB	Maternal age, Body mass index Ethnicity, Cervical length	Multiple pregnancies, Age <18 years	Smoking Diabetes Hypertension	Parity Prior PTB	Age Multiple pregnancies Obstetrical risk factors Smoking Socioeconomic status
McDonnold, 2014 (USA, 2009-2011) [107]	PTB			Ethnicity, Chronic hypertension, Pregestational diabetes, Twin pregnancies	Maternal age, Parity, Body mass index, Smoking, Blood pressure at entry to prenatal care History of preeclampsia	Multiple pregnancies Obstetrical risk factors Socioeconomic status
	PIHD	Maternal age, Parity, Smoking, Blood pressure at entry to care		Ethnicity, Chronic hypertension, Pregestational diabetes, Twin pregnancies Gestational age	Body mass index, History of preeclampsia	Age Multiple pregnancies Parity Obstetrical risk factors Smoking Socioeconomic status
Hong, 2014 (USA, 2009-2010) [108]	PTB	Ethnicity, Parity, Cervical surgery, Smoking, Gonorrhea and chlamydia infections	Uterine anomalies, Lethal fetal anomalies, Insufficient or missing Pap tests	History of preterm	Maternal age	Other genital infections (Chlamydia and Gonorrhea) Obstetrical risk factors Parity Previous adverse pregnancy outcomes

Author, publication year (Country, study period) [Reference]	Outcome	Multivariate regression Adjusted variables	No confounding Restriction Excluded variables	Bivariate analysis ^a Variable(s) with similar distribution	Potential confounders Bivariate analysis ^a Variable(s) without similar distribution for which no adjustment has been done	Summary of variables considered in the meta-analysis as appropriately adjusted ^b
Torres, 2013 (Puerto Rico, 2006-2010) [109]	PTB		Twin pregnancy, Sexual transmitted diseases, Hypertension, Previous pregnancy outcome (IUGR, PE, PROM, PTB, Fetal death) Intra venous drug users, Smoking Urinary tract infection Obesity, Underweight, Diabetes, Alcohol			Smoking Socioeconomic status Multiple pregnancies Other genital infections Obstetrical risk factors Previous adverse pregnancy outcomes Smoking
Cho, 2013 (South Korea 2010-2011) [110]	PROM PTB PIHD	Maternal age, Parity, Number of abortions, Body mass index, Gestational age at delivery, History of PTB, History of PROM		Maternal age, Body mass index, Parity, Number of abortions, PTB, PROM history		Age Parity Previous adverse pregnancy outcomes Body mass index
Conde-Ferraez, 2013 (Mexico) [71]	SA		TORCH (Toxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes simplex virus)-positive cases	Sexual transmitted diseases, Gravidity	Maternal age, Alcohol consumption, Smoking Sexual partner	Other infection Parity
Comar, 2013 (Italy) [111]	SA		Concomitant infection (chlamydia trachomatis, myco-plasma, fungal or bacteria) have not been diagnosed at recruitment.	Maternal age		Age Other genital infections
Ticconi, 2013 (Italy, 2010-2012) [112]	SA		Cases of genetic problems, anatomic defects, endocrine abnormalities, immunological diseases, and thrombophilia	Maternal age		Age

Author, publication year (Country, study period) [Reference]	Outcome	Multivariate regression	No confounding	Potential confounders	Summary of variables considered in the meta-analysis as appropriately adjusted ^b	
		Adjusted variables	Restriction Excluded variables	Bivariate analysis ^a Variable(s) with similar distribution		Bivariate analysis ^a Variable(s) without similar distribution for which no adjustment has been done
Yang, 2013 (China) SA [113]			Genital malformation, ovarian dysfunction, bacterial vaginitis, HIV and syphilis infection	Maternal age, Body mass index	Age Other genital infections	
Perino, 2011 (Italy, 2008-2009) [114]	SA		No patient had HPV related abnormal cytology within 12 months prior to IVF and sexual transmitted infections (HIV, chlamydia, gonorrhea, herpes and Treponema)		Maternal age Other genital infections	
Skoczynski, 2011 (Poland, 2009-2010) [115]	SA		Previous reproductive abnormalities and genetic defects	Age, Parity	Age Parity Genetic anomalies	
Zuo (a), 2011 (USA, 1996- 2008) [88]	PTB			Age, Ethnicity	Age Socioeconomic status	
Zuo (b), 2011 (USA, 1996-2008) [88]	PTB			Maternal age, ethnicity	Age Socioeconomic status	
Cohen, 2011 (Israel, 1988-2008) [116]	PTB PROM LBW IUGR PIHD		Other viral infections	Maternal age, Placenta praevia, Hypertensive disorders	Parity, Gravidity, Ethnicity	Age Other genital infections
Mammas, 2010 (Greece, 2002-2006) [117]	PTB		Multiple pregnancies Multiparas	Maternal age, Placenta praevia	Age Other genital infections	
Banhidy, 2010 (Hungary, 1986-1996) [118]	Birth Defects			Age Smoking Socioeconomic status	Age, Multiple pregnancies, Socioeconomic status, Smoking, Parity	
	PTB	Maternal age, Parity, Socio-economic status	Congenital abnormalities	Matching used according to sex, gestational age, and parents' residence	Socioeconomic status	
					Age Socioeconomic status Parity	

Author, publication year (Country, study period) [Reference]	Outcome	Multivariate regression	No confounding	Potential confounders		Summary of variables considered in the meta- analysis as appropriately adjusted ^b
		Adjusted variables	Restriction Excluded variables	Bivariate analysis ^a Variable(s) with similar distribution	Bivariate analysis ^a Variable(s) without similar distribution for which no adjustment has been done	
	LBW	Maternal age, Parity, Socio-economic status Gestational age				Age Parity Socioeconomic status
Zaidi, 2010 (USA, 2005- 2009) [119]	PTB PROM					None
Gomez, 2008 (USA) [49]	PTB PIHD			Age, Parity Maternal age	Parity	Age Parity Age
Karowicz-Bilinska, 2007 (Poland, 2005-2007) [120]	IUGR		Abnormal Pap	Maternal age	Parity	Age
Srinivas, 2006 (USA, 2002-2004) [50]	SA	Maternal age, Race, Gestational age, Cytomegalovirus and Chorioamnionitis	Multiple pregnancies	History of preterm delivery		Age Multiple pregnancies Previous adverse pregnancy outcomes Other genital infections Socioeconomic status Previous adverse pregnancy outcomes Socioeconomic status
Spandorfer, 2006 (USA) [121]	SA					None, no consideration regarding adjustment in the study
Tanaka, 2000 (Japan, 1995) [122]	SA			Gravidity	Maternal age	Parity
Hermonat, 1997 (USA)	SA					None
Sikström, 1995 (Sweden, 1989- 1991) [123]	SA	Parity, Gravidity Age at first intercourse		Maternal age		Age Parity

Author, publication year (Country, study period) [Reference]	Outcome	Multivariate regression Adjusted variables	No confounding Restriction Excluded variables	Bivariate analysis ^a Variable(s) with similar distribution	Potential confounders Bivariate analysis ^a Variable(s) without similar distribution for which no adjustment has been done	Summary of variables considered in the meta-analysis as appropriately adjusted ^b
		Number of lifetime sexual partners				

^a The distribution of variables was similar (or not) between cases and controls or between HPV+ and HPV-. This was evaluated based on p-value comparing distribution (chi-square or Anova/t-test). When p-value was higher than 0.05 the variables were considered as having a similar distribution between groups. When no p-value was provided, we used the relative difference between groups; if the relative difference was lower than 10%, we considered the variable as having similar distribution (ex: if mean age=30 years among cases and =34 among controls; (30-34)/30=13%; then the variable was considered as having no similar distribution). We used this method for categorical variables.

^b Studies appropriately adjusted for confounding using multivariate regression or restriction or found similarity between groups with regard to confounders after bivariate analyses:

^c Control for obstetrical risk factors included adjustment for at least one of the following: pregnancy induced hypertensive disorders, gestational diabetes, polyhydramnios, obesity, endocrine abnormalities, or cervical surgery

^d Control for socioeconomic status included adjustment for at least one of the following variables: income, education, occupation, marital status, medical insurance, or ethnicity

^e Control for previous adverse pregnancy outcomes included adjustment for at least one of the following variables: history of preterm birth (PTB), history of spontaneous abortion (SA), preterm/premature rupture of membranes (PROM), or preeclampsia (PE)

^f Control for other genital infections included adjustment for any of the following variables: viral and/or bacterial infection, chlamydia, gonorrhea, HIV, syphilis, hepatitis, toxoplasma, rubella, vaginosis, or chorioamnionitis

^g Control for parity included also adjustment for gravidity

PTB: preterm birth, SA: spontaneous abortion, IUGR: intrauterine growth restriction, PIHD: pregnancy induced hypertensive disorders, PPRM: preterm premature rupture of membranes, PROM: premature rupture of membranes, LBW low birth weight.

Supplementary_figure_1. Risk of bias within studies

Study, year	Adverse pregnancy outcomes	Component ratings				Overall quality
		Exposure definition*	Selection bias †	Study design‡	Control of Confounding§	
Vankandondera, 2019	PTB	+	+/-	+/-	+	+
Caballero, 2019	PTB, PPROM	+/-	+/-	+/-	+	+
Bober, 2019	SA	+	+/-	+/-	-	-
Pandey, 2019	PTB, PPROM, IUGR, PIHD	+	+/-	+/-	+/-	+/-
Aldhous, 2019	PTB	+	+	+/-	+	+
Kaur, 2018	PTB, PROM, LBW, PIHD	-	+/-	+/-	+	+/-
Nimrodi, 2018	PTB, PPROM, PROM, IUGR, PIHD	+/-	+	+/-	+	+
Ambhül, 2017	PTB, SA	+	+/-	+/-	+	+
Mosbah, 2017	PTB	+	+/-	+/-	+	+
Ford, 2017	IUGR	+/-	+	+/-	+	+
Oborna, 2016	SA	+	-	+/-	-	-
Subramaniam, 2016	PTB, PIHD, PROM, IUGR, FD	+/-	+/-	+/-	+	+
Lopez-Hernandez, 2016	SA	+	+/-	+/-	+/-	+/-
Miller, 2015	PTB	-	+/-	+/-	+	+/-
Slatter, 2015	PTB, PE, IUGR, FD	+	+/-	+/-	+	+
Kaur, 2015	PTB, PROM, LBW, PIHD	-	+/-	+/-	+	+/-
McDonnold, 2014	PTB, PE	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Hong, 2014	PTB	+/-	+/-	+/-	+	+
Yang, 2013	SA	+	-	+/-	+/-	+/-
Cho, 2013	PTB, PE, PROM	+	+/-	-	+	+/-
Comar, 2013	SA	+	-	+/-	+/-	+/-
Conde-Ferraez, 2013	SA	+	+/-	+/-	+/-	+/-
Ticconi, 2013	SA	+	+/-	+/-	+/-	+/-
Torres, 2013	PTB	-	+/-	+/-	+	+/-
Skoczynski, 2011	SA	+	+/-	-	+/-	+/-
Perino, 2011	SA	+	+/-	+/-	+/-	+/-
Cohen, 2011	PTB, LBW, PIHD, PROM, IUGR	-	+	+/-	+/-	+/-
Zuo, 2011	PTB	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-

Study, year	Adverse pregnancy outcomes	Component ratings				Overall quality
		Exposure definition*	Selection bias†	Study design‡	Control of Confounding§	
Mammas, 2010	PTB	+	+/-	+/-	+	+
Banhindy, 2010	PTB, LBW, BD	-	+	+/-	+	+/-
Gomez, 2008	PTB, PE	+	+/-	+/-	+/-	+/-
Srinivas, 2008	SA	+	+/-	+/-	+	+
Karowicz_Bilinska, 2007	IUGR	+	+/-	+/-	-	+/-
Tanaka, 2000	SA	+	-	+/-	+/-	+/-
Hermonat, 1997	SA	+	+/-	+/-	-	-
Sikstroöm, 1995	SA	+	+/-	+/-	+	+

*Exposure definition:

Strong (+): HPV test

Moderate (±): Cotesting

Weak (-): HPV related lesions

† Selection bias:

Strong (+) if the inclusion in study was not likely to be dependent to both exposure and outcome status

Moderate (±) if the inclusion in study was somewhat likely to be dependent to both exposure and outcome status

Weak (-) if the inclusion in study was very likely to be dependent to both exposure and outcome status

‡ Study design:

Strong (+): Randomized Controlled Trial

Moderate (±): Cohort or Case-control

Weak (-): Cross-sectional

§ Confounding:

Strong (+) for studies that controlled for at least four out of the following confounders: maternal age, multiple pregnancies, other infections, obstetrical risk factors, parity, APO history, smoking, and socioeconomic status

Moderate (±) for studies that controlled for less than four variables among the above-mentioned confounders

Weak (-) if there was not control for confounding

⊕ High quality of internal validity or low risk of bias (no weak ratings and strong rating at confounding' component)

⊕/⊖ Low quality of internal validity or moderate risk of bias (one any weak rating or moderate rating at confounding' component)

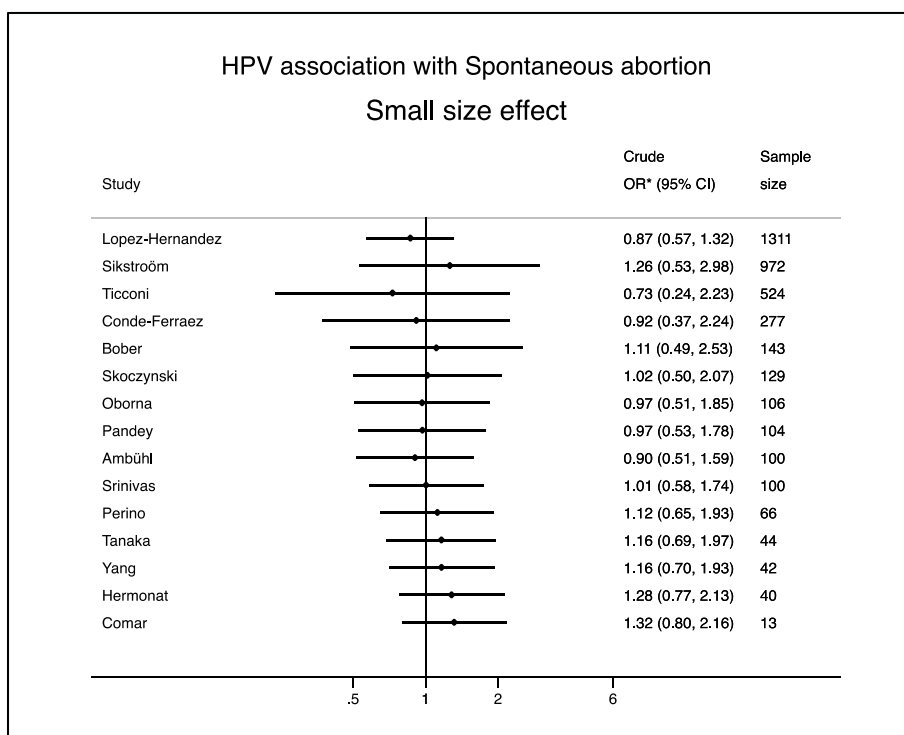
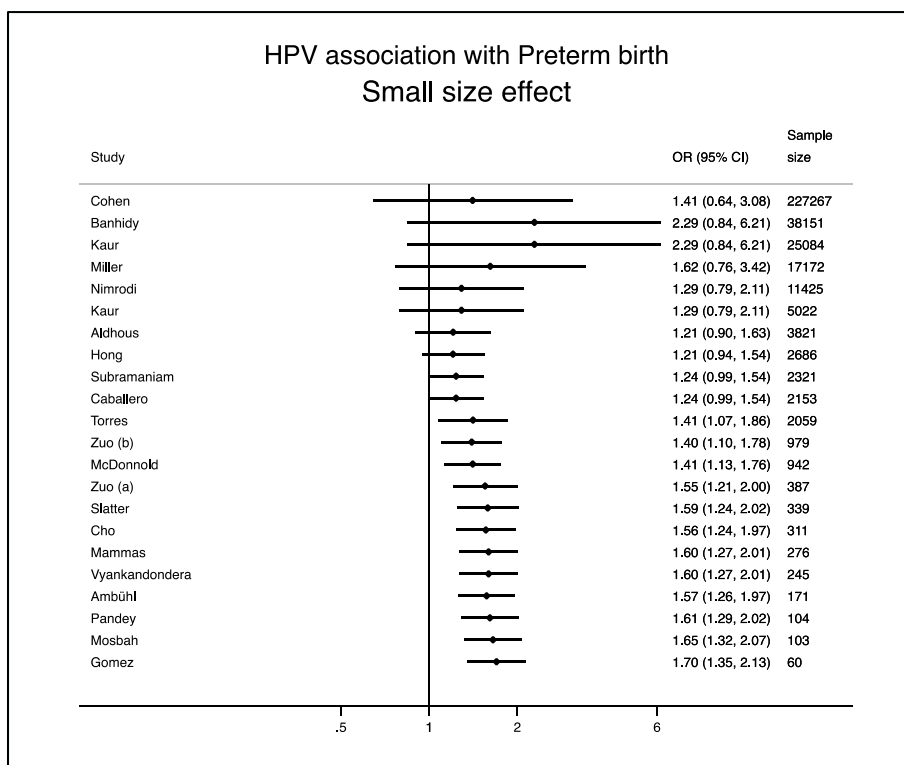
⊖ Very low quality if internal validity or high risk of bias (two or more weak ratings or weak rating at confounding' component)

PTB: preterm birth, PIHD:pregnancy induced hypertensive disorders, PROM: preterm rupture of membranes, IUGR: intra-uterine growth restriction, FD: fetal death, LBW: low birth weight.

For details on component ratings and study domains, refer to Quality Assessment Tool for Quantitative Studies at

<https://www.nccmt.ca/knowledge-repositories/search/14> Accessed 07 february 2019.

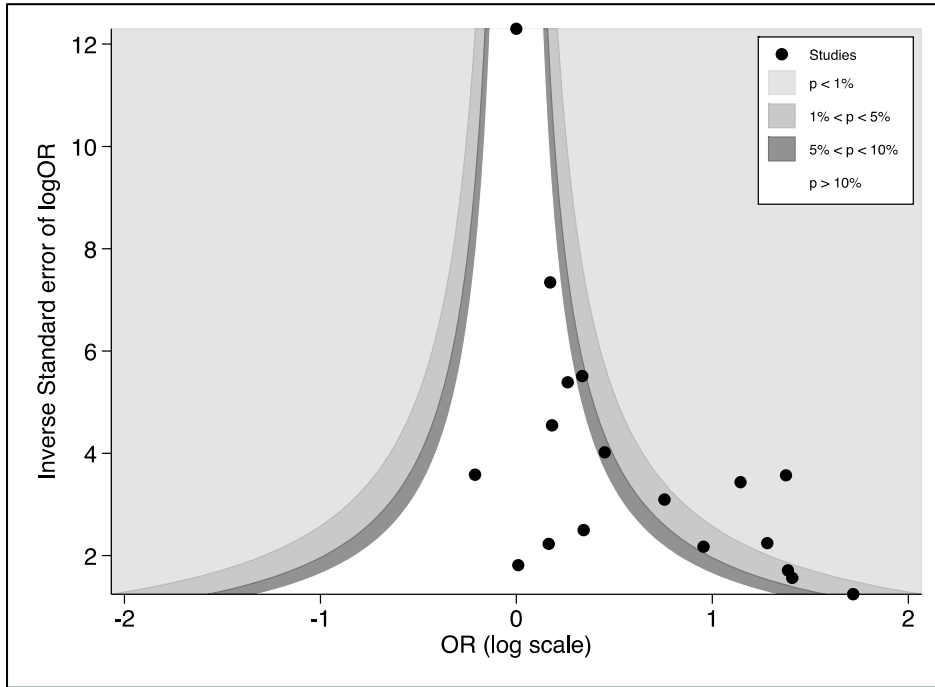
Supplementary_figure_3. Metabias analyses



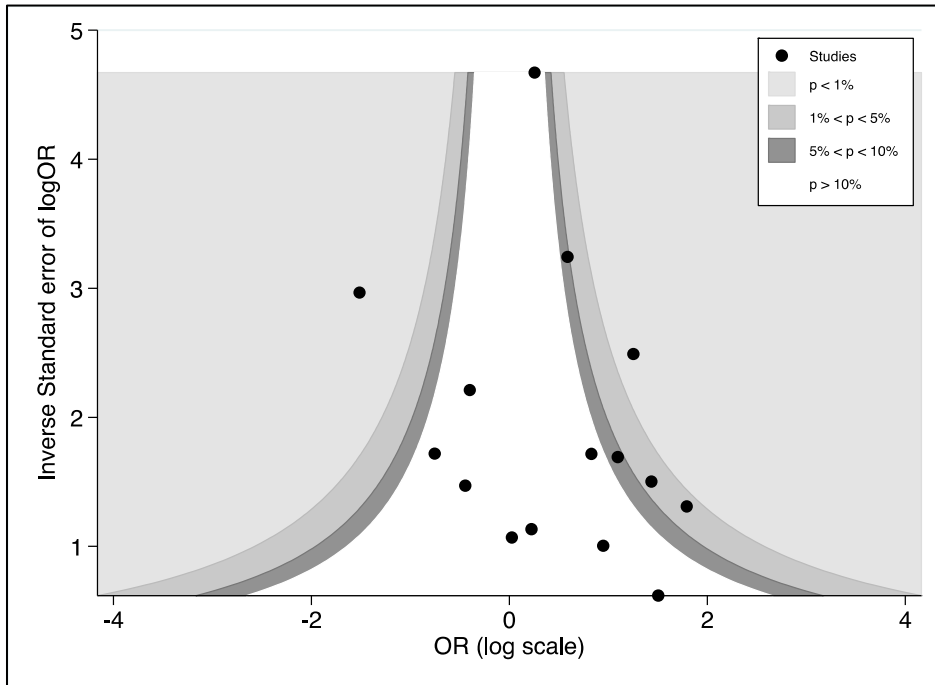
* Each row represents a meta-analysis starting with larger studies at the top and adding the smaller studies at the bottom. Odds ratios (OR) are the random effect weighted summary derived from study's raw data.

Supplementary_figure_2. Confunnel plots

Confunnel plot, association between HPV infection and preterm birth



Confunnel plot, association between HPV infection and spontaneous abortion

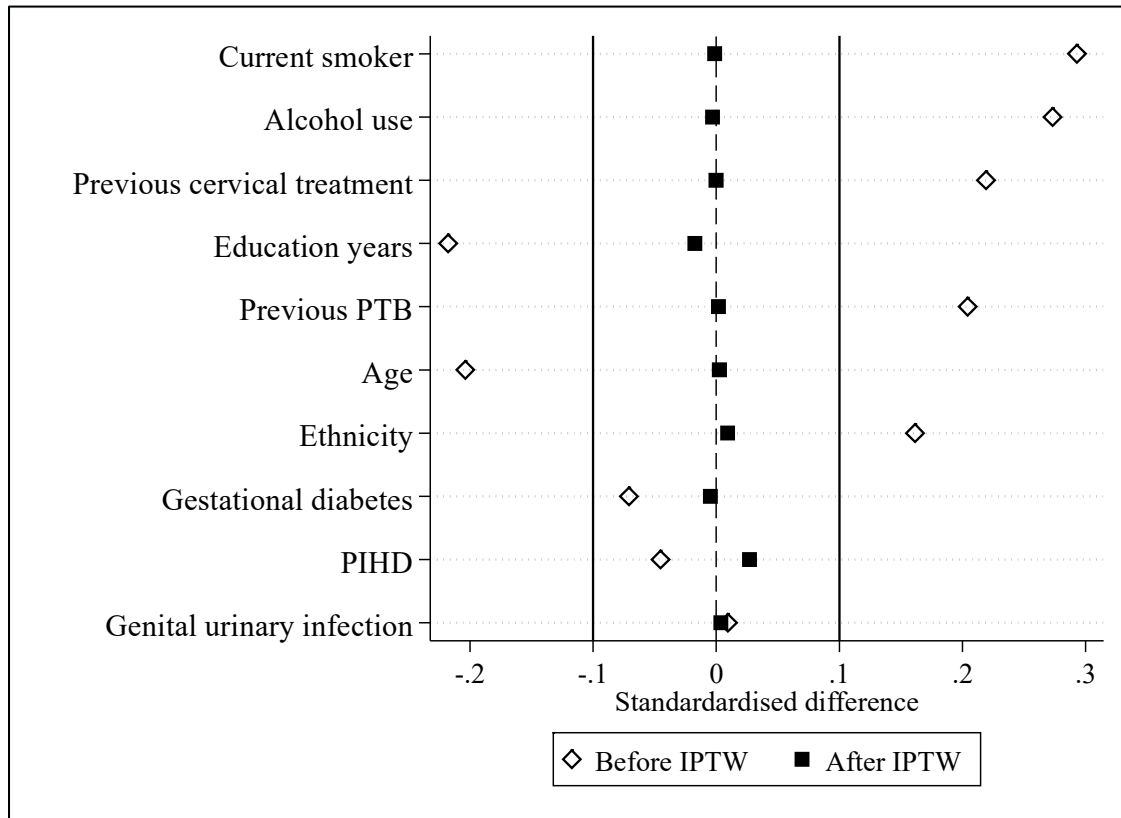


9.24 Matériel supplémentaire article 3

Covariates balance check

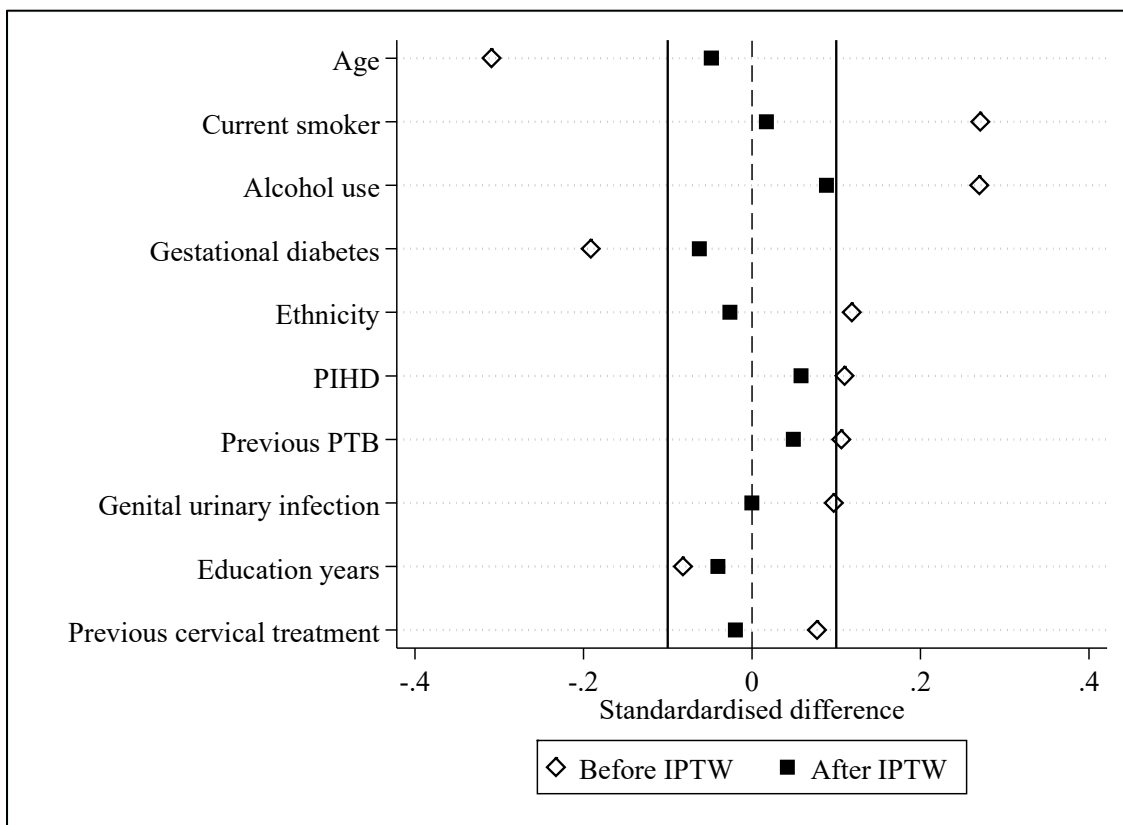
Figure S1a and S1b suggest that weighting by the IPTW has created a sample in which the means of continuous covariates and the prevalence of binary variables are similar between exposure groups. We considered covariates with a standardized difference of less than 0.1 to be well balanced.[124]

Figure S1a. Covariates balance before and after weighting data by IPTW of propensity score of any HPV at first trimester



PTB: preterm birth; PIHD: pregnancy induced hypertensive disorders; IPTW: inverse probability treatment weighting.

Figure S1b. Covariates balance before and after weighting data by IPTW of propensity score of any placental HPV.



PTB: preterm birth; PIHD: pregnancy induced hypertensive disorders; IPTW: inverse probability treatment weighting.

9.25 Références annexes

1. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998;338(7):423-8.
2. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Desy 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.
3. 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*. 2001;357(9271):1831-6.
4. 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.
5. 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. *American journal of epidemiology*. 2003;157(3):218-26.
6. 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 epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2003;12(6):485-90.
7. Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J, Mahony JB, Lytwyn A, Chong S, et al. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2003;168(4):421-5.
8. Munoz N, Mendez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, 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.
9. 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.
10. Velicer C, Zhu X, Vuocolo S, Liaw KL, Saah A. Prevalence and incidence of HPV genital infection in women. *Sexually transmitted diseases*. 2009;36(11):696-703.
11. Trottier H, Ferreira S, Thomann P, Costa MC, Sobrinho JS, Prado JC, et al. Human papillomavirus infection and reinfection in adult women: the role of sexual activity and natural immunity. *Cancer Res*. 2010;70(21):8569-77.
12. González C, Torres M, Canals J, Fernández E, Belda J, Ortiz M, et al. Higher incidence and persistence of high-risk human papillomavirus infection in female sex workers compared with women attending family planning. *International Journal of Infectious Diseases*. 2011;15(10):e688-e94.
13. Rositch AF, Burke AE, Viscidi RP, Silver MI, Chang K, Gravitt PE. Contributions of recent and past sexual partnerships on incident human papillomavirus detection: acquisition and reactivation in older women. *Cancer Res*. 2012;72(23):6183-90.
14. Brogaard KA, Munk C, Iftner T, Frederiksen K, Kjaer SK. Detection of oncogenic genital human papillomavirus (HPV) among HPV negative older and younger women after 7 years of follow-up. *Journal of medical virology*. 2014;86(6):975-82.

15. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, Stern JE, Xi LF, Koutsky LA. Incident Detection of High-Risk Human Papillomavirus Infections in a Cohort of High-Risk Women Aged 25-65 Years. *The Journal of infectious diseases*. 2016;214(5):665-75.
16. Ma S, Stern JE, Feng Q, Hughes JP, Hawes SE, Winer RL. Incidence and risk factors for human papillomavirus infections in young female online daters. *Journal of medical virology*. 2017;89(11):2029-36.
17. Rohan T, Mann V, McLaughlin J, Harnish DG, Yu H, Smith D, et al. PCR-detected genital papillomavirus infection: prevalence and association with risk factors for cervical cancer. *Int J Cancer*. 1991;49(6):856-60.
18. Young TK, McNicol P, Beauvais J. Factors associated with human papillomavirus infection detected by polymerase chain reaction among urban Canadian aboriginal and non-aboriginal women. *Sexually transmitted diseases*. 1997;24(5):293-8.
19. Michael P. PCR screening for human papillomavirus infections, and evaluation of the estimated infection prevalence for a population of females: Laurentian; 1999.
20. Sellors JW, Mahony JB, Kaczorowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong S, et al. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. Survey of HPV in Ontario Women (SHOW) Group. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2000;163(5):503-8.
21. Richardson H, Franco E, Pintos J, Bergeron J, Arella M, Tellier P. Determinants of low-risk and high-risk cervical human papillomavirus infections in Montreal University students. *Sexually transmitted diseases*. 2000;27(2):79-86.
22. Healey SM, Aronson KJ, Mao Y, Schlecht NF, Mery LS, Ferenczy A, et al. Oncogenic human papillomavirus infection and cervical lesions in aboriginal women of Nunavut, Canada. *Sexually transmitted diseases*. 2001;28(12):694-700.
23. Koushik A, Ghosh A, Duarte-Franco E, Forest P, Voyer H, Matlashewski G, et al. The p53 codon 72 polymorphism and risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer detection and prevention*. 2005;29(4):307-16.
24. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Coutlee F, Rodrigues I, Walter SD, Ratnam S, et al. Randomized controlled trial of human papillomavirus testing versus Pap cytology in the primary screening for cervical cancer precursors: design, methods and preliminary accrual results of the Canadian cervical cancer screening trial (CCCaST). *Int J Cancer*. 2006;119(3):615-23.
25. Kapala J, Jang D, Patel J, Biers K, Smieja M, Chernesky M. Pap cytopathology and the presence of high-risk human papillomavirus in SurePath liquid preservative and Digene cervical sampler specimens. *Journal of virological methods*. 2007;142(1-2):223-5.
26. Hamlin-Douglas LK, Coutlee F, Fau - Roger M, Roger M, Fau - Franco EL, Franco EL, Fau - Brassard P, Brassard P. Prevalence and age distribution of human papillomavirus infection in a population of Inuit women in Nunavik, Quebec. 2008(1055-9965 (Print)).
27. Moore RA, Ogilvie G, Fornika D, Moravan V, Brisson M, Amirabbasi-Beik M, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in 5,000 British Columbia women--implications for vaccination. *Cancer Causes Control*. 2009;20(8):1387-96.
28. Burchell AN, Tellier PP, Hanley J, Coutlee F, Franco EL. Influence of partner's infection status on prevalent human papillomavirus among persons with a new sex partner. *Sexually transmitted diseases*. 2010;37(1):34-40.
29. Roteli-Martins CM, de Carvalho Ns, Fau - Naud P, Naud P, Fau - Teixeira J, Teixeira J, Fau - Borba P, Borba P, Fau - Derchain S, Derchain S, Fau - Tyring S, et al. Prevalence of human papillomavirus infection and associated risk

factors in young women in Brazil, Canada, and the United States: a multicenter cross-sectional study. 2011(1538-7151 (Electronic)).

30. Demers AA, Shearer B Fau - Severini A, Severini A Fau - Lotocki R, Lotocki R Fau - Kliewer EV, Kliewer Ev Fau - Stopera S, Stopera S Fau - Wong T, et al. Distribution of human papillomavirus types, cervical cancer screening history, and risk factors for infection in Manitoba. 2012(1925-6523 (Electronic)).
31. Ogilvie GS, Cook Da Fau - Taylor DL, Taylor DI Fau - Rank C, Rank C Fau - Kan L, Kan L Fau - Yu A, Yu A Fau - Mei W, et coll. Population-based evaluation of type-specific HPV prevalence among women in British Columbia, Canada. 2013(1873-2518 (Electronic)).
32. Jiang Y, Brassard P, Severini A, Mao Y, Li YA, Laroche J, et al. The prevalence of human papillomavirus and its impact on cervical dysplasia in Northern Canada. *Infectious agents and cancer*. 2013;8(1):25.
33. Severini A, Jiang Y Fau - Brassard P, Brassard P Fau - Morrison H, Morrison H Fau - Demers AA, Demers Aa Fau - Oguntuase E, Oguntuase E Fau - Al-Rushdi M, et al. Type-specific prevalence of human papillomavirus in women screened for cervical cancer in Labrador, Canada. LID - 10.3402/ijch.v72i0.19743 [doi]. 2013(2242-3982 (Electronic)).
34. Louvanto K, Chevarie-Davis M, Ramanakumar AV, Franco EL, Ferenczy A. HPV testing with cytology triage for cervical cancer screening in routine practice. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014;210(5):474 e1-7.
35. Goggin P, Sauvageau C, Gilca V, Defay F, Lambert G, Mathieu CS, et al. Low prevalence of vaccine-type HPV infections in young women following the implementation of a school-based and catch-up vaccination in Quebec, Canada. *Hum Vaccin Immunother*. 2017:0.
36. 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. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;169(2):202-6.
37. Eppel W, Worda C, Frigo P, Ulm M, Kucera E, Czerwenka K. Human papillomavirus in the cervix and placenta. *Obstetrics and gynecology*. 2000;96(3):337-41.
38. Sifakis S, Ergazaki M, Sourvinos G, Koffa M, Koumantakis E, Spandidos DA. Evaluation of Parvo B19, CMV and HPV viruses in human aborted material using the polymerase chain reaction technique. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998;76(2):169-73.
39. 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.
40. 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.
41. Sarkola ME, Grenman SE, Rintala MA, Syrjanen KJ, Syrjanen SM. Human papillomavirus in the placenta and umbilical cord blood. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2008;87(11):1181-8.
42. Worda C, Huber A, Hudelist G, Schatten C, Leipold H, Czerwenka K, et al. Prevalence of cervical and intrauterine human papillomavirus infection in the third trimester in asymptomatic women. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 2005;12(6):440-4.
43. Weyn C, Thomas D, Jani J, Guizani M, Donner C, Van Ryselberge M, et al. Evidence of human papillomavirus in the placenta. *The Journal of infectious diseases*. 2011;203(3):341-3.
44. Matovina M, Husnjak K, Milutin N, Ciglar S, Grce M. Possible role of bacterial and viral infections in miscarriages. *Fertil Steril*. 2004;81(3):662-9.

45. Ambuhl LMM, Leonhard AK, Widen Zakhary C, Jorgensen A, Blaakaer J, Dybkaer K, et al. Human papillomavirus infects placental trophoblast and Hofbauer cells, but appears not to play a causal role in miscarriage and preterm labor. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2017;96(10):1188-96.
46. Mosbah A, Barakat R, Nabel Y, Barakat G. High-risk and low-risk human papilloma virus in association to spontaneous preterm labor: a case-control study in a tertiary center, Egypt. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2017:1-6.
47. Burguete T, Rabreau MI, Fontanges-Darriet M, Roset E, Hager H-D, Köppel A, et al. Evidence for infection of the human embryo with adeno-associated virus in pregnancy. *Human Reproduction*. 1999;14(9):2396-401.
48. Rombaldi RLS, E. P.Mandelli, J.Zimmermann, E.Losquiavo, K. P. Transplacental transmission of Human Papillomavirus. *Virology journal*. 2008;5:106.
49. Gomez LM, Ma Y, Ho C, McGrath CM, Nelson DB, Parry S. Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2008;23(3):709-15.
50. Srinivas SK, Ma Y, Sammel MD, Chou D, McGrath C, Parry S, et coll. Placental inflammation and viral infection are implicated in second trimester pregnancy loss. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;195(3):797-802.
51. Hermonat PL, Han L, Wendel PJ, Quirk JG, Stern S, Lowery CL, et al. Human papillomavirus is more prevalent in first trimester spontaneously aborted products of conception compared to elective specimens. *Virus genes*. 1997;14(1):13-7.
52. Uribarren-Berrueta O, Sanchez-Corona J, Montoya-Fuentes H, Trujillo-Hernandez B, Vasquez C. Presence of HPV DNA in placenta and cervix of pregnant Mexican women. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(1):55-60.
53. Malhomme O, Dutheil N, Rabreau M, Armbruster-Moraes E, Schlehofer JR, Dupressoir T. Human genital tissues containing DNA of adeno-associated virus lack DNA sequences of the helper viruses adenovirus, herpes simplex virus or cytomegalovirus but frequently contain human papillomavirus DNA. *J Gen Virol*. 1997;78 (Pt 8):1957-62.
54. Slatter TL, Hung NG, Clow WM, Royds JA, Devenish CJ, Hung NA. A clinicopathological study of episomal papillomavirus infection of the human placenta and pregnancy complications. *Mod Pathol*. 2015;28(10):1369-82.
55. Chisanga C, Eggert D, Mitchell CD, Wood C, Angeletti PC. Evidence for Placental HPV Infection in Both HIV Positive and Negative Women. *J Cancer Ther*. 2015;6(15):1276-89.
56. Tenti P, Zappatore R, Migliora P, Spinillo A, Maccarini U, De Benedittis M, et al. Latent human papillomavirus infection in pregnant women at term: a case-control study. *The Journal of infectious diseases*. 1997;176(1):277-80.
57. Chang-Claude J, Schneider A, Smith E, Blettner M, Wahrendorf J, Turek L. Longitudinal study of the effects of pregnancy and other factors on detection of HPV. *Gynecologic oncology*. 1996;60(3):355-62.
58. de Roda Husman AM, Walboomers JM, Hopman E, Bleker OP, Helmerhorst TM, Rozendaal L, et al. HPV prevalence in cytologically normal cervical scrapes of pregnant women as determined by PCR: the age-related pattern. *Journal of medical virology*. 1995;46(2):97-102.
59. Soares VR, Nieminen P, Aho M, Vesterinen E, Vaheri A, Paavonen J. Human papillomavirus DNA in unselected pregnant and non-pregnant women. *International journal of STD & AIDS*. 1990;1(4):276-8.

60. Chan PK, Chang AR, Tam WH, Cheung JL, Cheng AF. Prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus infection: Comparison between pregnant women and non-pregnant controls. *Journal of medical virology*. 2002;67(4):583-8.
61. Tseng CJ, Lin CY, Wang RL, Chen LJ, Chang YL, Hsieh TT, et al. Possible transplacental transmission of human papillomaviruses. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992;166(1 Pt 1):35-40.
62. Takakuwa K, Mitsui T, Iwashita M, Kobayashi I, Suzuki A, Oda T, et al. Studies on the prevalence of human papillomavirus in pregnant women in Japan. *J Perinat Med*. 2006;34(1):77-9.
63. Schmeink CE, Melchers WJ, Hendriks JC, Quint WG, Massuger LF, Bekkers RL. Human papillomavirus detection in pregnant women: a prospective matched cohort study. *Journal of women's health (2002)*. 2012;21(12):1295-301.
64. Hong Y, Li SQ, Hu YL, Wang ZQ. Survey of human papillomavirus types and their vertical transmission in pregnant women. *BMC infectious diseases*. 2013;13:109.
65. Skoczynski M, Gozdicka-Jozefiak A, Kwasniewska A. Risk factors of the vertical transmission of human papilloma virus in newborns from singleton pregnancy - preliminary report. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2013.
66. Zlatkov V, Kostova P, Makaveeva V, Ganchev G, Danon S. A study on the cervical epithelium of women in early pregnancy - histological findings and human papillomavirus characterization. *J BUON*. 2003;8(3):269-72.
67. Domza G, Gudleviciene Z, Didziapetriene J, Valuckas KP, Kazbariene B, Drasutiene G. Human papillomavirus infection in pregnant women. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(5):1105-12.
68. Smith EM, Johnson SR, Jiang D, Zaleski S, Lynch CF, Brundage S, et al. The association between pregnancy and human papilloma virus prevalence. *Cancer detection and prevention*. 1991;15(5):397-402.
69. 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.
70. Puranen MH, Yliskoski MH, Saarikoski SV, Syrjanen KJ, Syrjanen SM. Exposure of an infant to cervical human papillomavirus infection of the mother is common. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1997;176(5):1039-45.
71. Conde-Ferraez L, Chan May Ade A, Carrillo-Martinez JR, Ayora-Talavera G, Gonzalez-Losa Mdel R. Human papillomavirus infection and spontaneous abortion: a case-control study performed in Mexico. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(2):468-73.
72. Kim YH, Park JS, Norwitz ER, Park JW, Kim SM, Lee SM, et coll. Genotypic prevalence of human papillomavirus infection during normal pregnancy: A cross-sectional study. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2013.
73. Deng D, Wen L, Chen W, Ling X. Asymptomatic genital infection of human papillomavirus in pregnant women and the vertical transmission route. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2005;25(3):343-5.
74. 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.
75. Castellsague X, Drudis T, Canadas MP, Gonce A, Ros R, Perez JM, et coll. 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.

76. Freitas LB, Pereira CC, Checon R, Leite JP, Nascimento JP, Spano LC. Adeno-associated virus and human papillomavirus types in cervical samples of pregnant and non-pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;145(1):41-4.
77. 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. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2004;12(2):45-56.
78. Schneider A, Hotz M, Gissmann L. Increased prevalence of human papillomaviruses in the lower genital tract of pregnant women. *Int J Cancer.* 1987;40(2):198-201.
79. Aydin Y, Atis A, Tutuman T, Goker N. Prevalence of human papilloma virus infection in pregnant Turkish women compared with non-pregnant women. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010;31(1):72-4.
80. Veress G, Csiky-Meszaros T, Konya J, Czegledy J, Gergely L. Follow-up of human papillomavirus (HPV) DNA and local anti-HPV antibodies in cytologically normal pregnant women. *Med Microbiol Immunol.* 1996;185(3):139-44.
81. Fife KH, Katz BP, Brizendine EJ, Brown DR. Cervical human papillomavirus deoxyribonucleic acid persists throughout pregnancy and decreases in the postpartum period. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1999;180(5):1110-4.
82. Fife KH, Katz BP, Roush J, Handy VD, Brown DR, Hansell R. Cancer-associated human papillomavirus types are selectively increased in the cervix of women in the first trimester of pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1996;174(5):1487-93.
83. Morrison EA, Gammon MD, Goldberg GL, Vermund SH, Burk RD. Pregnancy and cervical infection with human papillomaviruses. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics.* 1996;54(2):125-30.
84. Czegledy J, Gergely L, Endrodi I. Detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid by filter in situ hybridization during pregnancy. *Journal of medical virology.* 1989;28(4):250-4.
85. Pereira SM, Etlinger D, Aguiar LS, Peres SV, Longatto Filho A. Simultaneous Chlamydia trachomatis and HPV infection in pregnant women. *Diagn Cytopathol.* 2010;38(6):397-401.
86. Kemp EA, Hakenewerth AM, Laurent SL, Gravitt PE, Stoerker J. Human papillomavirus prevalence in pregnancy. *Obstetrics and gynecology.* 1992;79(5 (Pt 1)):649-56.
87. Pandey D, Solleti V, Jain G, Das A, Shama Prasada K, Acharya S, et al. Human Papillomavirus (HPV) Infection in Early Pregnancy: Prevalence and Implications. *Infectious Diseases in Obstetrics & Gynecology.* 2019;2019:4376902.
88. Zuo Z, Goel S, Carter JE. Association of cervical cytology and HPV DNA status during pregnancy with placental abnormalities and preterm birth. *American journal of clinical pathology.* 2011;136(2):260-5.
89. Yamasaki K, Miura K, Shimada T, Miura S, Abe S, Murakami M, et al. Epidemiology of human papillomavirus genotypes in pregnant Japanese women. *J Hum Genet.* 2011;56(4):313-5.
90. Vyankandondera J, Wambua S, Irungu E, Mandaliya K, Temmerman M, Ryan C, et al. Type-Specific Human Papillomavirus Prevalence, Incident Cases, Persistence, and Associated Pregnancy Outcomes Among HIV-Infected Women in Kenya. *Sexually transmitted diseases.* 2019;46(8):532-9.
91. Rothman K. *Measuring interactions. Epidemiology An introduction.* Oxford University Press ed2012 2012.
92. Tyler JV, Mirjam JK. A Tutorial on Interaction. *Epidemiologic Methods.* 2014;3(1):33-72.
93. Knol MJ, VanderWeele TJ. Recommendations for presenting analyses of effect modification and interaction. *International journal of epidemiology.* 2012;41(2):514-20.

94. Knol MJ, VanderWeele TJ, Groenwold RHH, Klungel OH, Rovers MM, Grobbee DE. Estimating measures of interaction on an additive scale for preventive exposures. *European journal of epidemiology*. 2011;26(6):433-8.
95. Vyankandondera J, Wambua S, Irungu E, Mandaliya K, Temmerman M, Ryan C, et al. Type-specific HPV prevalence, incident cases, persistence and associated pregnancy outcomes among HIV-infected women in Kenya. *Sexually transmitted diseases*. 2019.
96. Caballero A, Dudley D, Ferguson J, Pettit K, Boyle A. Maternal Human Papillomavirus and Preterm Premature Rupture of Membranes: A Retrospective Cohort Study. *Journal of women's health (2002)*. 2019;28(5):606-11.
97. Bober L, Guzowski G, Moczulska H, Sieroszewski P. Influence of human Papilloma Virus (hPV) infection on early pregnancy. *Ginekologia polska*. 2019;90(2):72-5.
98. Aldhous MC, Bhatia R, Pollock R, Vragkos D, Cuschieri K, Cubie HA, et al. HPV infection and pre-term birth: a data-linkage study using Scottish Health Data. *Wellcome Open Res*. 2019;4:48.
99. Kaur H, Schmidt-Grimminger D, Chen B, Monirul Islam KM, Remmenga SW, High R, et al. HPV prevalence and its association with perinatal outcomes among singleton mothers: Analysis of pregnancy risk assessment and monitoring system (PRAMS) data, 2004-2011. *Current Women's Health Reviews*. 2019;15(2):143-9.
100. Nimrodi M, Kleitman V, Wainstock T, Gemer O, Meirovitz M, Maymon E, et al. The association between cervical inflammation and histologic evidence of HPV in PAP smears and adverse pregnancy outcome in low risk population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;225:160-5.
101. Ford JH, Li M, Scheil W, Roder D. Human papillomavirus infection and intrauterine growth restriction: a data-linkage study. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2017:1-7.
102. Lopez-Hernandez D, Beltran-Lagunes L, Brito-Aranda L, Lopez-Hernandez Mde L. [Human papillomavirus infection and its correlates with clinically relevant gynecological and obstetric conditions: A cross-sectional study]. *Med Clin (Barc)*. 2016;147(3):101-8.
103. Oborna I, Ondryasova H, Zborilova B, Brezinova J, Vrbkova J. Does presence of human papillomavirus (HPV) infection influence the results of in vitro fertilization (IVF) treatment? *Fertility and Sterility*. 2016;106(3):e335-e6.
104. Subramaniam A, Lees BF, Becker DA, Tang Y, Khan MJ, Edwards RK. Evaluation of Human Papillomavirus as a Risk Factor for Preterm Birth or Pregnancy-Related Hypertension. *Obstetrics and gynecology*. 2016;127(2):233-40.
105. Kaur H. Does Human Papillomavirus Affect Pregnancy Outcomes? An Analysis of Hospital Data 2012-2014. *International Journal of Women's Health and Wellness*. 2015.
106. Miller ES, Sakowicz A, Grobman WA. The association between cervical dysplasia, a short cervix, and preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;213(4):543 e1-4.
107. McDonnold M, Dunn H, Hester A, Pacheco LD, Hankins GD, Saade GR, et al. High risk human papillomavirus at entry to prenatal care and risk of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014;210(2):138 e1-5.
108. Hong JN, Berggren EK, Campbell SL, Smith JS, Rahangdale L. Abnormal cervical cancer screening in pregnancy and preterm delivery. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2014;28(4):297-301.
109. Torres A, Rosa ER, Mendez K, Menendez A, Romaguera J. Cervical dysplasia and pre-term birth in San Juan city hospital: a cohort retrospective study. *Boletin de la Asociacion Medica de Puerto Rico*. 2013;105(2):36-8.

110. Cho G, Min KJ, Hong HR, Kim S, Hong JH, Lee JK, et al. High-risk human papillomavirus infection is associated with premature rupture of membranes. *BMC pregnancy and childbirth*. 2013;13:173.
111. Comar M, Monasta L, Zanotta N, Vecchi Brumatti L, Ricci G, Zauli G. Human papillomavirus infection is associated with decreased levels of GM-CSF in cervico-vaginal fluid of infected women. *Journal of Clinical Virology*. 2013;58(2):479-81.
112. Ticconi C, Pietropolli A, Fabbri G, Capogna MV, Perno CF, Piccione E. Recurrent miscarriage and cervical human papillomavirus infection. *American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989)*. 2013;70(5):343-6.
113. Yang R, Wang Y, Qiao J, Liu P, Geng L, Guo YL. Does human papillomavirus infection do harm to in-vitro fertilization outcomes and subsequent pregnancy outcomes? *Chinese medical journal*. 2013;126(4):683-7.
114. Perino A, Giovannelli L, Schillaci R, Ruvolo G, Fiorentino FP, Alimondi P, et al. Human papillomavirus infection in couples undergoing in vitro fertilization procedures: impact on reproductive outcomes. *Fertil Steril*. 2011;95(5):1845-8.
115. Skoczynski M, Gozdzicka-Jozefiak A, Kwasniewska A. Prevalence of human papillomavirus in spontaneously aborted products of conception. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2011;90(12):1402-5.
116. Cohen E, Levy A, Holcberg G, Wiznitzer A, Mazor M, Sheiner E. Perinatal outcomes in condyloma acuminata pregnancies. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(6):1269-73.
117. Mammas IN, Sourvinos G, Spandidos DA. Maternal human papillomavirus (HPV) infection and its possible relationship with neonatal prematurity. *British journal of biomedical science*. 2010;67(4):222-4.
118. Banhidy F, Acs N, Puho EH, Czeizel AE. Birth outcomes among pregnant women with genital warts. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2010;108(2):153-4.
119. Zaidi NI, McNamara JM, Ismail M, Kay HH, editors. *Human Papilloma Virus (HPV) and Pregnancy Outcomes*. REPRODUCTIVE SCIENCES; 2010: SAGE PUBLICATIONS INC 2455 TELLER RD, THOUSAND OAKS, CA 91320 USA.
120. Karowicz-Bilinska A. [The latent infection of human papilloma virus in pregnant woman and colonization of placenta--preliminary report]. *Ginekologia polska*. 2007;78(12):966-70.
121. Spandorfer SD, Bongiovanni AM, Fasioulotis S, Rosenwaks Z, Ledger WJ, Witkin SS. Prevalence of cervical human papillomavirus in women undergoing in vitro fertilization and association with outcome. *Fertil Steril*. 2006;86(3):765-7.
122. Tanaka H, Karube A, Kodama H, Fukuda J, Tanaka T. Mass screening for human papillomavirus type 16 infection in infertile couples. *The Journal of reproductive medicine*. 2000;45(11):907-11.
123. Sikstrom B, Hellberg D, Nilsson S, Brihmer C, Mardh PA. Contraceptive use and reproductive history in women with cervical human papillomavirus infection. *Adv Contracept*. 1995;11(4):273-84.
124. Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Statistics in medicine*. 2015;34(28):3661-79.

9.26 Annexe 6. Curriculum vitae

FORMATION	
ÉTUDES UNIVERSITAIRES 3^e CYCLE	
Doctorat en santé publique, option épidémiologie	Août 2020
<ul style="list-style-type: none"> • École de santé publique, Université de Montréal • Thèse : Virus du papillome humain : Association avec l'accouchement prématuré et déterminants de l'infection placentaire 	
ÉTUDES UNIVERSITAIRES 2^e CYCLE	
Attestation en recherche interdisciplinaire en santé de la reproduction	Juin 2016
<ul style="list-style-type: none"> • École de Santé publique, Université de Montréal 	
Maîtrise en santé communautaire	Mars 2013
<ul style="list-style-type: none"> • École de Santé publique, Université de Montréal • Prix d'excellence/maîtrise • Rapport de stage : L'acceptabilité de la surveillance par des outils électroniques des comportements à risque d'infections transmissibles sexuellement et par le sang. 	
Maîtrise en santé publique, option contrôle des maladies	Juillet 2010
<ul style="list-style-type: none"> • Institut de Médecine tropicale. Anvers, Belgique • Mémoire : Analyse coût-efficacité du nouveau protocole de prévention de la transmission verticale du VIH et son effet sur l'élimination virtuelle de l'infection VIH chez l'enfant au Rwanda : 2011-2015 	
ÉTUDES UNIVERSITAIRES 1^{er} CYCLE	
Doctorat en médecine générale	Août 2002
<ul style="list-style-type: none"> • Université Nationale du Rwanda • Mémoire : Connaissances, attitudes et pratiques du personnel soignant face au VIH/SIDA et à sa transmission professionnelle aux CHU du Rwanda 	
Baccalauréat en biologie humaine	Mars 1997
<ul style="list-style-type: none"> • Université nationale du Rwanda 	
AUTRES FORMATIONS	
Certificat en prise en charge intégrée des enfants vivant avec le VIH/SIDA :	Mars 2008
<ul style="list-style-type: none"> • University of Stellenbosch, Faculty of Health sciences, Cape Town, Afrique du Sud 	
Certificat de stage en prise en charge thérapeutique du VIH/SIDA pédiatrique :	Avril-Mai, 2007
<ul style="list-style-type: none"> • Centre Hospitalier Universitaire Saint Pierre, Bruxelles, Belgique 	
Certificat en prise en charge pédiatrique du VIH/SIDA :	Octobre 2007
<ul style="list-style-type: none"> • Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome, Italie 	

BOURSES DE FORMATION	
Bourse de formation, doctorat : • Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) à travers le projet HERITAGE/Centre de recherche CHU Sainte Justine	2016-2019
Bourse de formation, doctorat : • Réseau de formation en recherche périnatale du Québec (QTNPR)	2013-2016
Bourse de formation, maîtrise : • Direction générale de la Coopération au Développement (Belgique)	2008-2009
PRIX ET MARQUES DE DISTINCTION	
Prix d'excellence, maîtrise : • Université de Montréal/Faculté des études supérieures et postdoctorales	2012-2013
EXPÉRIENCE D'ENSEIGNEMENT	
Conseiller pédagogique • Université de Montréal, Faculté de Médecine, Campus de Trois-Rivières • Cours : MMD22411 (épidémiologie clinique, au 1er cycle de médecine)	Novembre 2018-en cours
Auxiliaire d'enseignement • Université de Montréal, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique • Cours : MSO6011 (Concepts et méthodes en épidémiologie)	Novembre 2018-en cours
EXPÉRIENCE DE RECHERCHE EN SANTÉ PUBLIQUE	
Assistant de recherche • Projet : HERITAGE (Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children) Centre de recherche du CHU Sainte-Justine	Octobre 2012-Octobre 2016
Assistant de recherche • Projet : QUARITE (Qualité des soins, gestion du risque et techniques obstétricales dans les pays en développement), Unité de santé internationale de l'Université de Montréal	Juin-Décembre 2012
EXPÉRIENCE EN MÉDECINE	
Médecin coordonnateur national de la prise en charge pédiatrique du VIH/SIDA • Lieu: Treatment and Research AIDS Center/Center for Infectious Diseases Control, Kigali Rwanda	Juin 2004-Août 2008
Médecin • Lieu : CHU de Kigali, Rwanda, Département de pédiatrie • Lieu : Ministère de la santé, Hôpital de district de Kabutare, Rwanda	Mars 2002- Mai 2004
IMPLICATION EN SANTÉ COMMUNAUTAIRE ET BÉNÉVOLAT	
Bénévolat • Portail du VIH/SIDA du Québec, Montréal	Septembre 2010- Décembre 2012

PUBLICATIONS

Articles évalués par les pairs

1. Année : 2021 : (soumis pour publication dans JAMA Network open)
Titre : Human papillomavirus infection and Preterm birth: A prospective cohort study
Auteurs: **Joseph Niyibizi**, Marie-Hélène Mayrand, François Audibert, Patricia Monnier, Paul Brassard, Louise Laporte, Julie Lacaille, Monica Zahreddine, Marie-Josée Bédard, Isabelle Girard, Diane Francoeur, Ana Maria Carceller, Jacques Lacroix, William Fraser, François Coutlée, Helen Trottier
Contribution personnelle : analyses statistiques et rédaction du manuscrit
2. Année : 2021 (soumis pour publication dans Journal of Infectious Diseases)
Titre : Risk factors for placental human papillomavirus infection
Auteurs: **Joseph Niyibizi**, Marie-Hélène Mayrand, François Audibert, Patricia Monnier, Paul Brassard, Louise Laporte, Julie Lacaille, Monica Zahreddine, Marie-Josée Bédard, Isabelle Girard, Diane Francoeur, Ana Maria Carceller, Jacques Lacroix, William Fraser, François Coutlée, Helen Trottier
Contribution personnelle : analyses statistiques et rédaction du manuscrit
3. Année : 2020 (publié dans Journal of Infectious Diseases)
Titre : Human Papilloma Virus infection and adverse pregnancy outcomes: a systematic and meta-analysis
Auteurs: **Joseph Niyibizi**, Nadège Zanré, Marie-Hélène Mayrand, Helen Trottier
Contribution personnelle: recherche documentaire, analyses statistiques et rédaction du manuscrit
4. Année : 2019 (publié dans Heliyon)
Titre : Exploration of the effect of human papillomavirus (HPV) vaccination in a cohort of pregnant women in Montreal, 2010–2016
Auteurs: El Hadji Malick Sarr, Marie-Hélène Mayrand, François Coutlée, **Joseph Niyibizi**, Patricia Monnier, Louise Laporte, William D. Fraser, Paul Brassard, Marie-Josée Bédard, Isabelle Girard, François Audibert, Helen Trottier
Contribution personnelle : relecture du manuscrit et analyses des données
5. Année : 2017 (publié dans Systematic Reviews)
Titre : Human Papilloma Virus infection and adverse pregnancy outcomes: a systematic review protocol
Auteurs: **Joseph Niyibizi**, Nadège Zanré, Marie-Hélène Mayrand, Helen Trottier
Contribution personnelle : Rédaction du manuscrit
6. Année : 2016 (publié dans Papillomavirus Research)
Titre : Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: Design, methods and preliminary results of the HERITAGE study.
Auteurs: Helen Trottier, Marie-Hélène Mayrand, François Coutlée, Patricia Monnier, Louise Laporte, **Joseph Niyibizi**, Ana-Maria Carceller, William D. Fraser, Paul Brassard, Jacques Lacroix, Diane Francoeur, Marie-Josée Bédard, Isabelle Girard, François Audibert.
Contribution personnelle : rédaction du protocole, recrutement des participants, analyse des données
7. Année : 2014 (publié dans International Journal of pediatric otorhinolaryngology)
Titre : Risk factors for the development and severity of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review.
Auteurs: **Niyibizi Joseph**, Rodier Caroline, Wassef Maggy, Trottier Helen.
Contribution personnelle : sélection des articles, rédaction de l'article

Communications

1. Année : 2017
Présentation par affiche : **Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine in pregnant women**
Auteurs : **Joseph Niyibizi**, El Hadji Malick Sarr, Marie-Hélène Mayrand, François Coutlée, Patricia Monnier, Louise Laporte, William D. Fraser, Paul Brassard, Marie-Josée Bédard, Isabelle Girard, François Audibert, Helen Trottier
Contribution personnelle : analyses des données, présentation affiche à la 31^e Conférence internationale sur le VPH (Cape Town, Afrique du Sud 28/02-04/03/2017)
2. Année : 2016 Présentation par affiche : **Changes in the incidence of HPV related Gynecologic cancers in Canada: From 1971 to 2010. A population-based study**
Auteurs: **Joseph Niyibizi**, Catherine Popadiuk, Caroline Rodier, Amanda Shaw, Helen Trottier
Contribution personnelle: analyses des données, présentation affiche à la Conférence du 50^e anniversaire de l'International Agency on Research Cancer (IARC) (Lyon, France 7-10 Juin 2016)
3. Année : 2015
Présentation orale : **Changes in the incidence of anal cancer cases in Canada: From 1971 to 2010. A population-based study**
Auteurs: **Joseph Niyibizi**, Catherine Popadiuk, Caroline Rodier, Amanda Shaw, Helen Trottier.
Contribution personnelle: analyses des données, présentation orale à la 30^e Conférence internationale sur le VPH (Lisbonne, Portugal 17-21 sept 2015)
4. Année : 2015
Présentation par affiche : **Changes in the incidence of HPV related Gynecologic cancers in Canada: From 1971 to 2010. A population-based study**
Auteurs: **Joseph Niyibizi**, Catherine Popadiuk, Caroline Rodier, Amanda Shaw, Helen Trottier.
Contribution personnelle : analyses des données, présentation affiche à la 30^e Conférence internationale sur le VPH (Lisbonne, Portugal 17-21 sept 2015)
5. Année: 2015
Présentation par affiche : **Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: a cohort study**
Auteurs: **Joseph Niyibizi**, Marie-Hélène Mayrand, François Coutlée, Patricia Monnier, William Fraser, Ana-Maria Carceller, Diane Francoeur, Helen Trottier.
Contribution personnelle : rédaction du résumé, présentation affiche au 2^e Canadian National Perinatal Research Meeting (Montebello, Québec 24-27 février 2015)
6. Année: 2014
Présentation par affiche : **Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: a cohort study**
Auteurs: **Joseph Niyibizi**, Marie-Hélène Mayrand, François Coutlée, Patricia Monnier, William Fraser, Ana-Maria Carceller, Diane Francoeur, Helen Trottier.
Contribution personnelle : rédaction du résumé (29^e Conférence internationale sur le VPH, Seattle, États-Unis, 21-25 août 2014)
7. Année : 2014
Présentation par affiche : **Prevalence of 9 HPV genotypes in HPV cancers and high grade lesions in Canada**
Auteurs: Caroline Rodier, **Joseph Niyibizi**, Maggy Wassef, Francois, Coutlée, Helen Trottier.
Contribution personnelle : sélection des articles, analyses statistiques, rédaction du résumé (29^e conférence internationale sur le VPH, Seattle, États-Unis, 21-25 août 2014)

8. Année: 2008

Présentation orale : **The Rwandan score to diagnose tuberculosis in HIV infected children in rural sites**

Auteurs: **Niyibizi Joseph**, Peltier Cecile Alexandra, Tuyisenge Lisine, Kayumba Kizito, Muganga Narcisse, Baribwira Cyprien

Contribution personnelle : rédaction du résumé, présentation orale au 2d INTEREST Conference (Dakar, Sénégal, 20-23 mai 2008).

Notes techniques de vulgarisation

1. Année: 2013

Titre : L'amélioration de la qualité des soins obstétricaux en Afrique de l'Ouest requiert une intervention aux multiples facettes

Auteurs: Pirkle Catherine, **Niyibizi Joseph**, Dumont Alexandre, Traoré Mamadou, Zunzunegui MV.

Contribution personnelle: rédaction de la note technique

2. Année 2013

Titre: L'audit clinique basé sur des critères : un outil crédible pour évaluer la qualité des soins obstétricaux et son influence sur l'issue de la grossesse

Auteurs: Pirkle Catherine, **Niyibizi Joseph**, Dumont Alexandre, Traoré Mamadou, Zunzunegui MV.

Contribution personnelle: rédaction de la note technique

3. Année 2013 :

Titre: Évaluer la qualité des soins obstétricaux dans les pays à ressources limitées à l'aide de l'audit clinique basé sur des critères

Auteurs : Pirkle Catherine, **Niyibizi Joseph**, Dumont Alexandre, Traoré Mamadou, Zunzunegui MV.

Contribution personnelle: rédaction de la note technique.