

Université de Montréal

**Association entre la vaccination contre le Virus du
Papillome Humain (VPH) et la prévalence de l'infection à
VPH dans une cohorte de femmes enceintes de 2010 à 2016
à Montréal**

Par

El Hadji Malick SARR

Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique
Faculté de médecine

Mémoire présenté
en vue de l'obtention du grade de maîtrise
en santé publique option générale

Octobre, 2016

© El Hadji Malick SARR, 2016

Résumé

Contexte: De nombreux pays ont récemment mis en place un programme de vaccination contre le virus du papillome humain (VPH). En 2007-2008, de nombreuses provinces au Canada, comme le Québec, avaient mis en place un programme scolaire en utilisant le vaccin Gardasil® (quadrivalent). L'efficacité de ce vaccin a été montrée dans les essais cliniques mais il est important de vérifier son efficacité en dehors des conditions contrôlées des essais cliniques.

Objectif: Estimer l'efficacité du vaccin quadrivalent et l'immunité de groupe en utilisant les données de prévalence du VPH dans une cohorte de femmes enceintes canadiennes.

Méthodes: Les données au recrutement d'une cohorte de femmes enceintes enrôlées à Montréal entre 2010-2012 et 2015-2016 (cohorte HERITAGE) ont été utilisées. Des échantillons cervico-vaginaux ont été recueillis au premier trimestre de grossesse et testés pour la détection de l'ADN du VPH de 36 génotypes muqueux. Le statut vaccinal a été auto-rapporté dans un questionnaire. L'efficacité vaccinale et les intervalles confiance (IC) à 95% ont été estimés en comparant la prévalence du VPH entre les femmes vaccinées et non vaccinées en utilisant la formule 1- rapport de cotes (RC). L'immunité de groupe a également été étudiée en comparant la prévalence du VPH entre les deux périodes de recrutement chez les femmes non vaccinées. Pour les deux objectifs, le RC (avec IC à 95%) ajusté pour l'âge et le nombre de partenaire sexuel durant la dernière année a été estimé par régression logistique exacte.

Résultats: La proportion des femmes vaccinées était de 7.06% avec une moyenne d'âge à la vaccination de 25,1 ans (SD +/- 5,9). L'efficacité vaccinale contre les génotypes VPH-6, 11, 16 et 18 et VPH-31, 33 et 45 était respectivement de 69,6% (IC 95%: -24,4 – 96,5%) et 45,1% (IC 95%: -93,5 – 99,0%). Nous avons également observé une réduction non statistiquement

significative de la prévalence des VPH-6, 11, 16 et 18 et VPH-31, 33 et 45 chez les femmes non vaccinées qui ont été recrutées au cours de la deuxième période de recrutement (2015-2016) par rapport à celles qui ont été recrutées au cours de la première période de recrutement (2010-2012) avec respectivement un OR ajusté de 0,9 (IC 95%: 0,4-2,0) et 0,7 (IC 95%: 0,3-1,6).

Conclusion: Nous observons moins de cas prévalents de VPH-6, 11, 16 et 18 et VPH-31, 33 et 45 chez les femmes vaccinées. Malgré que ces réductions ne soient pas statistiquement significatives, elles sont similaires à ce qui a été observées dans d'autres études.

Mots-clés : Virus Papillome humain (VPH), prévalence, vaccination HPV, Gardasil, efficacité vaccinale, immunité de groupe, protection croisée.

Abstract

Background: HPV Immunization programs have been implanted in numerous countries worldwide. In Canada, in 2007-2008, many provinces including Quebec, had implemented school-based vaccination programs using 4vHPV vaccines (Gardasil®). While HPV vaccination efficacy has been demonstrated in clinical trials, it is important to verify vaccine effectiveness (VE).

Objective: To estimate VE and herd immunity of the 4vHPV vaccine using HPV prevalence data within a cohort of Canadian pregnant women.

Methods: Baseline data was gathered from a cohort of pregnant women (HERITAGE study) recruited in Montreal between 2010-2012 and 2015-2016. Cervicovaginal samples were collected in the first trimester of pregnancy and tested for HPV DNA of 36 mucosal genotypes. Vaccination status was self-reported in a questionnaire. VE and 95% confident intervals (CI) were estimated by comparing the prevalence of HPV between vaccinated and unvaccinated women using the 1 – odd ratio (OR) formula. Herd immunity was also studied by comparing HPV prevalence in unvaccinated women between the 2 recruitment periods. For both objectives, the OR (and 95% CI) adjusted for age and number of sexual partners in the last 12 months was estimated using exact logistic regression.

Results: The proportion of vaccinated women was 7.06% with an average age of vaccination of 25.1 years (SD +/- 5.9). VE for HPV infections 6, 11, 16, and 18 was found to be 69.6% (95% CI: -24.4 – 96.5%). VE for HPV-31, 33, and 45 was 45.1% (95% CI: -93.5 – 99.0%). We also observed a non-statistically significant reduction in the prevalence of HPV-6, 11, 16 and 18 and HPV-31, 33 and 45 unvaccinated women who were recruited during the second recruitment period (2015-2016) compared to those recruited during the first recruitment period (2010-2012) with adjusted OR of 0.9 (95% CI: 0.4-2.0) and 0.7 (95% CI: 0.3-1.6), respectively.

Conclusions: We observed a reduction of the prevalence of HPV-6, 11, 16 and 18 and HPV-31, 33 and 45 in vaccinated women. Although these reductions are not statistically significant, they are similar to those observed in other studies.

Keywords: Human Papillomavirus (HPV), prevalence, HPV vaccination, Gardasil, Vaccine effectiveness, herd immunity, cross-protection.

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	viii
Liste des sigles.....	x
Liste des abréviations.....	xi
Gardasil-9 : Vaccin nonavalent contre le VPH.....	xi
Remerciements.....	xiii
Chapitre 1. Introduction.....	1
Chapitre 2. État actuel des connaissances.....	4
2.1. Le virus du papillome humain.....	4
2.1.1. La classification des VPH.....	4
2.1.2. Transmission et facteurs de risque au VPH.....	5
2.2. La vaccination contre le Virus du papillome humain.....	6
2.2.1. Le programme québécois de vaccination contre le VPH.....	6
2.2.2. Les données de couverture vaccinale au Québec.....	6
2.2.3. Les effets de la vaccination contre le VPH.....	7
2.3. Conclusion.....	9
Chapitre 3. Méthodologie.....	11
3.1. Objectifs.....	11
3.2. Questions de recherche.....	11
3.3. Hypothèse.....	12
3. 4. Devis.....	12
3.5. Variables d'intérêt.....	12
3.5.1. Issue.....	12
3.5.2. Exposition.....	13

3.5.3. Autres variables	13
3.6. Description de la cohorte HERITAGE et description de l'échantillon utilisée.....	13
3.7. Méthode et collecte de données	15
3.7.1. Questionnaire	15
3.7.2. Auto-prélèvement vaginal et test VPH	15
3.8. Analyses statistiques	16
3.9. Contributions spécifiques du candidat à la maîtrise au projet de recherche	17
3.10. Informations spécifiques sur la publication à venir de l'article.....	18
Chapitre 4. Article – Exploration of the effect of Human papillomavirus (HPV) vaccination in a cohort of pregnant women in Montreal.....	19
Chapitre 5. Discussion	38
5.1. Retour sur les résultats	38
5.2. Limites et sources de biais	40
5.2.1. Limites	40
5.2.2. Précision.....	42
5.2.3. Biais de sélection	43
5.2.4. Biais d'information.....	43
5.2.5. Biais de confusion.....	44
5.2.6. Validité externe.....	44
6. Conclusion	45
Bibliographie.....	i
Annexe 1 : Questionnaire.....	i
Annexe 2 : Définition opérationnelle des autres variables	xv
Annexe 3 : Calculs d'efficacité vaccinale détectable (objectif 1).....	xvi
Annexe 4 : Calculs de rapport de cotes (RC) minimal détectable (objectif 2)	xvii
Annexe 5 : Calculs de taille d'échantillon avec hypothèse nulle de l'efficacité vaccinale (EV) $\leq 75\%$, $\leq 50\%$ et $\leq 25\%$	xviii
Annexe 6 : Modèle conceptuel de l'objectif 1	xix

Annexe 7 : Modèle conceptuel de l'objectif 2 xx

Liste des tableaux

Dans l'article:

Table 1: Baseline characteristics of women included in the study, according to HPV vaccination status	26
Table 2: Characteristics of unvaccinated women stratified according to the recruitment period	27
Table 3: Vaccine effectiveness (VE) estimated for individual HPV types and HPV groups	28
Table 4: Prevalence of HPV infection among unvaccinated women stratified according to the recruitment period and odd ratios (OR) for the association between HPV and recruitment periods	29

Dans le mémoire et Annexes:

Tableau V. Analyse de sensibilité : efficacité vaccinale (EV) estimée en incluant les 2 femmes vaccinées au bivalent et des 11 femmes vaccinées dont le type de vaccin n'était pas précisé.	41
Tableau I. Définition opérationnelle des autres variables	xv
Tableau II. Calculs d'efficacité vaccinale maximale détectable (objectif 1)	xvi
Tableau III. Calculs de rapport de cotes (RC) minimal détectable (objectif 2).....	xvii
Tableau IV. Calcul de taille d'échantillon avec hypothèse nulle de l'efficacité vaccinale $EV \leq 75\%$, $\leq 50\%$ et $\leq 25\%$	xviii

Liste des figures

Figure 1. Modèle conceptuel de l'objectif 1..... xix
Figure 2. Modèle conceptuel de l'objectif 2..... xx

Liste des sigles

2vHPV : Bivalent HPV vaccine (Cervarix[®])

4vHPV: Quadrivalent HPV vaccine (Gardasil[®])

ADN : Acide désoxyribonucléique

β -globine: Bêta-globine (Beta-globin)

CERES : Comité d'éthique de la recherche en santé

CHU: Centre hospitalier universitaire

CHUM : Centre hospitalier de l'Université de Montréal

CI : Confidence intervals

CIN: Cervical intraepithelial neoplasia

CIRC: Centre international de recherche sur le cancer

DNA: Deoxyribonucleic acid

EV: Efficacité vaccinale

HPV: Human papillomavirus

HR: High risk

IC: Intervalle de confiance

LA: Linear array

LR: Low-risk

LSIL: Low grade squamous intraepithelial lesion

OMS: Organisation mondiale de la Santé

OR: Odds Ratio

PCR: Polymerase chain reaction (Réaction en chaîne par polymérase)

RC: Rapport de cotes

RT PCR: Real Time Polymerase Chain Reaction

SD: Standard deviation (Écart-type)

VE: Vaccine effectiveness

VHS: Virus Herpes Simplex

VIH: Virus de l'immunodéficience humaine

VPH: Virus du papillome humain

Liste des abréviations

Gardasil-9 : Vaccin nonavalent contre le VPH

En hommage à mes parents

Remerciements

Je tiens à remercier ma famille et tous les amis pour leur soutien moral et leur patience.

Toute ma reconnaissance et ma gratitude à mes directrices de mémoire Dre Helen Trottier et Dre Marie-Hélène Mayrand, pour leur confiance, leur enthousiasme, leur disponibilité, leur ouverture d'esprit, leur rétroaction, leur soutien et leur aide qu'elles m'ont offert au cours de ces années de maîtrise. Merci pour leur esprit critique et leur exigence dont elles m'ont fait part au quotidien et qui m'ont permis de me dépasser.

Je tiens aussi à remercier mon conseiller pédagogique Pr Jean Lambert pour son ouverture d'esprit et ses orientations.

Enfin, merci aux coauteurs de l'article pour leur expertise ainsi qu'à Madame Louise Laporte pour son soutien.

Chapitre 1. Introduction

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les Virus du Papillome Humain (VPH) sont responsables de nombreuses et diverses maladies dont des lésions précancéreuses du col de l'utérus qui peuvent évoluer vers le cancer, entraînant ainsi des problèmes de santé publique majeurs dans le monde (1). L'infection au VPH est la plus fréquente des infections sexuellement transmissibles en Amérique du Nord (2) et dans le monde (3, 4). La prévalence du VPH au niveau du col de l'utérus chez les femmes cytologiquement normales a été estimée mondialement à 11,7% et est plus élevée chez les moins de 25 ans (24%) avec une prépondérance pour le VPH-16 dans toutes les régions du monde. Pour l'Afrique, l'Europe et l'Amérique, la prévalence a été estimée à 21,1%, 14,2%, et 11,5% respectivement. La prévalence de l'infection au VPH en Amérique du nord est estimée à près de 5 % et varie, comme partout ailleurs, en fonction du site anatomique, de l'âge et de la région géographique (5). Au Québec, sa prévalence globale varie de 7,7% à 64% selon les études et est plus élevée chez les plus jeunes et les autochtones avec une prédominance du VPH 16 (6-11). L'étude de Richardson et al., réalisée chez des étudiantes de l'Université de McGill et de Concordia, avait montré une incidence cumulative de tout type de VPH au niveau cervical de 18 % et 36% après un an et deux ans de suivi, respectivement (9). Le risque de contracter une infection par le VPH, chez les femmes actives sexuellement à un moment de leur vie, a été estimée à plus de 70% (12).

Le rôle des papillomavirus humains (VPH) dans la pathogenèse de tumeurs malignes a été bien décrit. L'infection au VPH est reconnue sans équivoque comme le principal facteur causal du cancer du col et est impliquée dans une proportion substantielle de nombreuses autres tumeurs ano-génitales (anales, vaginales, vulvaires et cancer du pénis), et au développement du cancer non mélanique de la peau et du cancer de la conjonctive (13). Elle est aussi liée à environ 30% des cancers de la tête et du cou (cavité buccale, du pharynx et larynx) (14). Au Québec, entre 2004 et 2007, environ 710 nouveaux cas de cancers et 194 décès de cancer du col utérin, du vagin, de la vulve, du pénis, de l'anus et de l'oropharynx ont été enregistrés annuellement. Ce fardeau est plus élevé chez les femmes (65 % des cas et 69 % des décès) que chez les hommes (15). Le VPH est aussi lié au développement de tumeurs

bénignes comme les condylomes et la papillomatose laryngée (16, 17). Par ailleurs, les infections par le VPH chez la femme enceinte ont aussi été associées à des risques tels que : la pré-éclampsie (18), la rupture prématurée des membranes (19) et une transmission verticale (20-25). Les coûts du dépistage du cancer du col et du suivi des cas anormaux au Québec sont estimés à plus de 40 millions de dollars par année, sans compter les coûts de prise en charge des autres pathologies liées au VPH et d'implantation du programme de vaccination anti-VPH (15).

Les progrès réalisés dans la compréhension de l'histoire naturelle des infections par le VPH ont permis le développement de vaccins qui ont amené une réduction importante du fardeau causé par ces infections. Au Canada, trois vaccins contre le VPH ont été approuvés : le vaccin bivalent Cervarix[®] (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium) (approuvé en 2010) protégeant contre les VPH 16 et 18 associés aux cancers, le vaccin quadrivalent Gardasil[®] (Merck and Co., West Point, PA, USA) (approuvé en 2006) qui protège, en plus des VPH 16 et 18, contre les génotypes 6 et 11 qui sont associés aux condylomes acuminés (ou verrues anogénitales) et à la papillomatose respiratoire (15) et le vaccin nonavalent Gardasil-9[®] (Merck and Co., West Point, PA, USA) (approuvé en 2015), en plus des VPH 6, 11, 16 et 18, protège contre les VPH 31, 33, 45, 52 et 58 (26). Depuis septembre 2008, le Québec a adopté un programme d'immunisation scolaire contre le VPH chez les filles (avec le vaccin quadrivalent Gardasil[®]) avec comme objectif principal la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus, causées par les VPH de types 16 et 18 (27). Cet objectif a été révisé en 2012 et a maintenant pour but la « Réduction de l'incidence, de la morbidité et de la mortalité des cancers, des lésions précancéreuses et des autres maladies associées aux VPH. » (28). Le programme de vaccination VPH utilisera désormais le vaccin nonavalent et sera étendu aux garçons dans les mois à venir.

Les essais cliniques randomisés ont montré une efficacité vaccinale très élevée pour protéger contre les infections VPH (29-31). Les résultats indiquent, après un suivi de maintenant plus de 10 ans, que ces vaccins sont capables de prévenir près de 100% des infections persistantes avec les types 16 et 18. De plus, il semble que les vaccins offrent aussi une protection croisée (l'ampleur dépendant du type vaccin), contre certains autres types qui sont

phylogénétiquement apparentés aux types ciblés, soit le type 31 et 33 qui appartiennent à la même espèce que le HPV-16 (alpha-10) et le type 45 qui appartient à la même espèce (alpha-7) que le HPV-18 (32-35). Quelques études commencent à voir le jour dans différents pays pour mesurer l'efficacité de la vaccination VPH (32-39). La cohorte HERITAGE procure une opportunité de regarder cette efficacité populationnelle dans une cohorte de femmes enceintes âgées de 18 ans et plus au Québec. Cette cohorte qui est constituée de plus de 1000 femmes enceintes recrutées entre 2010 et 2016 dans 3 sites à Montréal vise à étudier la transmission périnatale du VPH. Elle procure tout un ensemble de données sur l'ADN viral du VPH détecté à de multiples reprises chez les femmes en plus de fournir les données rapportées de vaccination anti-VPH. Ce projet de maîtrise vise à estimer l'efficacité populationnelle vaccinale et l'immunité de groupe du vaccin quadrivalent dans cette cohorte de femmes. Les futurs résultats pourront être généralisés à d'autres populations en tenant compte des limites de cette étude et permettront d'évaluer les stratégies de prévention de l'infection à VPH à court et moyen terme.

Chapitre 2. État actuel des connaissances

2.1. Le virus du papillome humain

2.1.1. La classification des VPH

Plus de 100 génotypes (ou types) de VPH ont été catalogués à ce jour et sont classés en fonction de leur tropisme tissulaire (muqueux ou cutané) et de leur potentiel oncogène (risque élevé oncogène [HR] ou faible risque oncogène [LR]) (40). Il existe environ 40 types qui infectent les muqueuses du corps, telles que l'épithélium du tractus anogénital et oral. Parmi eux, 12 génotypes sont officiellement reconnus comme HR-VPH (risque élevé oncogène) en fonction de leur fréquence d'association avec les tumeurs malignes, soit les génotypes : 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59 selon le dernier classement publié par l'Agence internationale de l'organisation mondiale de la santé pour la recherche sur le cancer (CIRC) (41). Il y a aussi 13 autres génotypes qui sont classés comme probablement carcinogène (VPH-68) ou possiblement carcinogène (VPH-26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97). Les génotypes 6 et 11 ont un faible risque oncogène (LR-VPH) et sont associées à des lésions bénignes des zones anogénitales appelées condylomes acuminés (verrues génitales), à des papillomes de la cavité buccale ou respiratoire ou de la conjonctive, ainsi qu'à des lésions intra-épithéliales squameuses de bas grade (LSIL) du col de l'utérus. Ces deux derniers génotypes, transmis périnatalement, sont aussi liés à la papillomatose laryngée qui est une infection des voies respiratoire rare mais qui peut entraîner des conséquences extrêmement sévères chez l'enfant (42-44).

2.1.2. Transmission et facteurs de risque au VPH

La voie sexuelle est le principal mode de transmission des VPH. Cependant, il existe d'autres voies de transmission, plus rares, comme la transmission périnatale et la transmission horizontale par contact avec des muqueuses infectées (21, 22, 24, 45). La transmission ou la persistance du VPH est influencée par plusieurs facteurs.

Le principal facteur de risque d'acquisition d'une infection anogénitale (infection incidente) au VPH est le comportement sexuel comme le nombre de partenaires sexuels, le sexe de ses partenaires, l'âge au début des relations sexuelles et la fréquence des relations sexuelles (10, 46-52). En dehors du comportement sexuel, d'autres facteurs sont associés au risque de détection de VPH (infection prévalente) tels que l'âge jeune chez la femme (5), le tabagisme (48, 53), l'immunosuppression (54, 55), l'utilisation à long terme des contraceptifs oraux (56-58), ou le faible statut socio-économique (59, 60). En plus, le profil des facteurs de risque dépend des types de VPH considérés (oncogènes ou non oncogènes) et du type d'étude (d'acquisition, de transmission ou de persistance de l'infection au VPH).

Les autres infections sexuellement transmissibles du col cervical comme l'infection à *Chlamydia trachomatis* ou par le virus Herpès simplex (VHS), peuvent augmenter le risque d'une infection à VPH à cause de l'inflammation cervicale ou faciliter la persistance d'une infection au VPH (48, 61). Une infection au Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) augmente aussi le risque d'acquisition et de persistance du VPH et constitue le principal facteur de risque de détection anale de VPH chez les hommes (62, 63). La race (les noirs non hispaniques, suivis par les Américains mexicains et les blancs non hispaniques) est associée aussi à un risque plus élevé d'infection au VPH (51), et les relations sexuelles oro-génitales pourraient jouer un rôle dans la transmission du VPH par voie orale (64). Enfin, le rôle de la circoncision (65) ou du port de condoms lors des relations sexuelles (66, 67) dans la diminution du risque de l'infection au VPH est controversé.

2.2. La vaccination contre le Virus du papillome humain

2.2.1. Le programme québécois de vaccination contre le VPH

En septembre 2008, le Québec adoptait un programme d'immunisation contre les VPH avec l'utilisation du vaccin quadrivalent (approuvé en 2007) (15, 27). La vaccination contre le VPH est offerte, depuis 2008, à toutes les filles en 4e année du primaire gratuitement en même temps que la vaccination contre l'Hépatite B. Elle sera aussi gratuite à tous les garçons en 4e année du primaire à partir du 1er septembre 2016. Cette gratuité concerne également les filles âgées de 9 à 17 ans, les personnes âgées de 26 ans ou moins avec un système immunitaire affaibli ou infecté par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et les hommes âgés de 26 ans ou moins qui ont des relations sexuelles avec des hommes (68). Lors de l'implantation du programme de vaccination, un programme de rattrapage a aussi été instauré en 3^{ième} de secondaire pour permettre aux cohortes plus âgées d'être vaccinées. Le vaccin nouvellement approuvé nonavalent (Gardasil-9) devrait faire son entrée dans le programme de vaccination du Québec à compter de cette année.

2.2.2. Les données de couverture vaccinale au Québec

La couverture vaccinale du programme québécois de vaccination contre le VPH au cours de la première année après sa mise en place (2008-2009) était de 81% en 4e année primaire (pour deux doses) et 80% en 3e année secondaire (pour trois doses). En effet, le programme de vaccination a été implanté au Québec avec deux doses (en mêmes temps que la vaccination contre l'hépatite B en 4^{ième} année du primaire). Le programme de rattrapage de la vaccination VPH implanté en 3^{ième} année de secondaire se faisait selon le calendrier des 3 doses recommandées. Ce programme a été interrompu après l'année scolaire 2013-2014

comme les filles qui arrivaient en 3^{ème} année de secondaire avaient été vaccinées en 4^{ème} année du primaire. Nous disposons des données de couvertures selon le programme régulier ou de rattrapage. La couverture a baissé à 76% pour les deux groupes en 2009-2010 pour demeurer stable en 2010-2011 avec une proportion de couverture vaccinale de 78% au primaire (pour deux doses) et de 77% en 3^e secondaire (pour trois doses) (15). Une étude réalisée au Québec en 2013-2014, au près des femmes âgées de 17 à 29 ans, avait montré que la couverture vaccinale varie en fonction de l'âge. La couverture vaccinale cette étude était 83,5 %, 65,7 % et seulement 19,1 % respectivement pour les femmes âgées entre 17 à 19 ans, 20 à 22 ans et 23 à 29 ans (69).

2.2.3. Les effets de la vaccination contre le VPH

2.2.3.1. L'effet sur la prévalence de l'infection VPH

Du fait que les filles vaccinées dans le cadre du programme de vaccination contre le VPH n'ont pas encore atteint l'âge où les lésions cancéreuses cervicales se manifestent, il n'existe pas en ce moment de données d'efficacité sur la prévention des cancers. Cependant les essais cliniques randomisés effectués dans le monde ont tous montré une très grande efficacité des vaccins dans la prévention des infections par les génotypes ciblés par le vaccin ainsi que sur le développement de lésions précancéreuses avec une durée de protection de 9 ans au moins (29, 30). Certaines études ont aussi évalué l'efficacité. Par exemple, plusieurs études épidémiologiques (32-39) ont évalué la prévalence de l'infection par le VPH avant et après l'introduction du vaccin dans les programmes de vaccination. Le vaccin bivalent (VPH-16 /18) a été utilisé par le programme national de vaccination contre le VPH, en Angleterre, entre 2008 et 2012. Les filles âgées de 12-13 ans ont été vaccinées dans un programme scolaire et une campagne de rattrapage pour les moins de 18 ans a été menée entre 2008 et

2011. L'enquête menée en Angleterre de 2010 à 2012, chez les femmes âgées de 16 à 24 ans et sexuellement actives, a montré que la prévalence de l'infection aux VPH-16/18 chez les jeunes filles âgées de 16 à 18 ans était de 6,5% en 2010-2012 contre 19,1% sur la période qui précédait l'introduction de la vaccination (2008) avec un rapport de cotes (RC) ajusté de 0,3 (IC95% : 0,2-0,5) (37). Des résultats similaires ont été notés en Australie où la couverture du vaccin quadrivalent dépasse 70%, comme au Québec. Les auteurs ont montré une réduction de la prévalence des VPH vaccinaux (VPH-6, 11, 16, et 18) de 28,7 % à 6,7 % chez des jeunes femmes âgées de 18-24 ans qui consultent un centre de planification familiale quatre ans après l'introduction de la vaccination. L'efficacité vaccinale contre l'infection par les VPH-6, 11, 16, et 18 a été estimée à 73% (38). Comme le vaccin est prophylactique (i.e, sert à prévenir l'infection et non à la traiter), il offre un plein potentiel d'efficacité si la vaccination est effectuée avant l'initiation des relations sexuelles. Ainsi, l'efficacité mesurée dans la population en incluant des groupes d'individus qui ont reçu le vaccin à des âges plus élevés vient diminuer l'effet réel de prévention du vaccin. Il en demeure tout de même plus que rassurant de constater son effet populationnel très important même après seulement quelques années d'introduction dans la campagne de vaccination.

2.2.3.2. L'immunité de groupe

L'étude de Tabrizi et al., (38), réalisée en Australie chez des participantes de 18-24 ans, avec une couverture vaccinale de 70% au quadrivalent, implanté depuis 4 années, suggère une immunité de groupe, puisque le risque d'être infecté par les VPH vaccinaux en (2010-2011) était plus faible chez les jeunes femmes non vaccinées après l'introduction de la vaccination contre le VPH en 2007 que celui des jeunes femmes en période pré-vaccinale 2005-2007 avec un rapport de cotes (RC) de 0,42 (IC95% : 0,19-0,93). Une autre étude australienne de Ali et al., réalisée 5 ans après l'implantation du programme national vaccinal contre le VPH (Gardasil®) chez les filles, a montré une diminution de la prévalence de condylomes entre 2007 et 2011 chez les hommes hétérosexuels âgés de 30 ans ou moins, mais plus marquée chez les hommes âgés de moins de 21 ans où la prévalence de condylomes est

passée de 12,1 % (2007) à 2,2 % (2011). Cela est attribuable à la vaccination des filles uniquement par l'entremise d'effet d'immunité de groupe (à noter que le programme de vaccination contre le VPH des garçons avec quadrivalent a débuté en 2013 dans ce pays) (70). La vaccination pourrait augmenter les comportements à risque entraînant ainsi une immunité de groupe négative (RC supérieur à 1). Cependant, aucune étude n'a montré une immunité de groupe négative (38, 70, 71).

2.2.3.3. Immunité croisée

L'immunité croisée est l'effet que peut avoir un vaccin pour protéger contre certains types de VPH non vaccinaux, mais qui sont génétiquement apparentés aux types de VPH vaccinaux. Une immunité croisée a été retrouvée dans certains essais cliniques pour le génotype 31 (et pour 33 et 45 dans une moindre mesure) (72, 73). L'étude (39) menée auprès de participantes âgées de 18-24 ans, six ans après l'implantation du programme australien de vaccination contre le VPH (avril 2007) avec le vaccin quadrivalent a montré une protection croisée contre le VPH-31, 33 et 45 de 58% (IC95%: 26-76%). Une étude a montré que le vaccin bivalent induit un degré plus élevé de protection croisée contre les génotypes VPH-31, 33 et 45 que le vaccin quadrivalent (33).

2.3. Conclusion

Selon l'état actuel des connaissances, les infections à VPH sont les infections sexuellement transmissibles les plus fréquentes dans le monde (3, 4). Certains facteurs tels que le nombre de partenaires sexuels, le sexe des partenaires, l'âge au début et la fréquence des relations sexuelles (10, 46-52) et l'histoire d'une infection sexuellement transmissible (48, 61) sont associées à un risque élevé d'infection au VPH.

L'efficacité de la vaccination contre le VPH a été bien documentée à court et moyen terme dans les essais cliniques randomisés quoique la durée de protection reste inconnue (29, 30) et restera à valider en suivant les cohortes de vaccinés. Par ailleurs, il est important de valider l'impact de l'implantation des vaccins en dehors des essais randomisés. Ce projet vise à explorer l'association entre la vaccination VPH et la prévalence de l'infection VPH dans une cohorte de femmes enceintes recrutées entre 2010 et 2016 dans 3 sites à Montréal.

Chapitre 3. Méthodologie

3.1. Objectifs

L'objectif principal consiste à explorer l'effet protecteur de la vaccination contre les VPH (vaccin quadrivalent) sur les prévalences des génotypes de vaccination (VPH-6, 11, 16, et 18) et des génotypes de VPH-31, 33 et 45 (immunité croisée) dans une cohorte montréalaise de femmes enceintes (2010-2012 et 2015-2016).

Plus spécifiquement, les objectifs sont :

1. Estimer l'efficacité du vaccin quadrivalent contre les VPH-6, 11, 16 et 18 et les VPH-31, 33 et 45 dans cette cohorte.
2. Estimer l'effet d'immunité de groupe chez les femmes non vaccinées entre les 2 périodes de recrutement dans cette cohorte.

3.2. Questions de recherche

1-Quelle est l'efficacité vaccinale du vaccin quadrivalent contre les VPH, introduit en 2008 au Québec dans la cohorte montréalaise de femmes enceintes (HERITAGE) recrutées en 2010-2012 et en 2015-2016) ?

2-Est-ce que la vaccination quadrivalent contre le VPH, introduite en 2008 au Québec a induit une immunité de groupe chez les femmes non vaccinées entre les deux périodes de recrutement (2010-2012 et 2015-2016) ?

3.3. Hypothèse

1. La vaccination contre le VPH (quadrivalent), disponible au Canada depuis 2006, sera associée à une diminution de la prévalence des génotypes de vaccination (VPH-6, 11, 16, et 18) et des VPH-31, 33 et 45 dans une cohorte montréalaise de femmes enceintes (2010-2012 et 2015-2016).

2. La vaccination contre le VPH (quadrivalent), disponible au Canada en 2006, sera associée à une immunité de groupe contre les génotypes vaccinaux et VPH-31, 33 et 45 plus grande en 2015-2016 par rapport à 2012-2012 chez les femmes non vaccinées.

3. 4. Devis

Étude transversale à partir des données collectées au recrutement d'une cohorte de femmes enceintes.

3.5. Variables d'intérêt

3.5.1. Issue

Présence d'ADN de VPH au niveau cervico-vaginal, tel que déterminé par le test Linear Array de Roche (voir description du test VPH au bas).

3.5.2. Exposition

La variable d'exposition est le statut vaccinal au vaccin VPH quadrivalent pour l'objectif 1 et la période de recrutement des femmes non vaccinées pour l'objectif 2. Le statut de vaccination avec le vaccin quadrivalent (vaccin VPH quadrivalent) a été auto-rapporté (voir questionnaire de l'annexe 1 : Question 3.1).

3.5.3. Autres variables

Les autres variables considérées sont présentées dans le tableau I (en annexe 2). Les deux variables potentiellement confondantes sont : l'âge de la femme et le nombre de partenaires sexuels durant la dernière année. Cependant d'autres variables (la race, le niveau de scolarité, le tabagisme de plus de 100 cigarettes à vie) sont présentées à titre descriptif.

3.6. Description de la cohorte HERITAGE et description de l'échantillon utilisée

L'étude « HERITAGE » est une étude de cohorte prospective de femmes enceintes recrutées dans 3 hôpitaux de Montréal en deux phases. L'objectif global du projet HERITAGE est d'approfondir notre compréhension de la transmission périnatale du VPH et de l'histoire naturelle de l'infection par le VPH afin de mieux concevoir des stratégies de prévention. Les objectifs spécifiques de cette étude de cohorte sont les suivants: 1) Estimer la probabilité de transmission périnatale du VPH génital de la muqueuse spécifique (dans la muqueuse conjonctivale, pharyngée, buccale et génitale des nouveau-nés), 2) Évaluer les facteurs de risque associés à la transmission périnatale, 3) Estimer le risque de persistance du VPH (dans la muqueuse conjonctivale, pharyngée, buccale et génitale) chez les enfants et explorer les

facteurs de risque associés à la persistance, 4) Décrire et corréler la présence d'anticorps contre le VPH chez les mères et les enfants, 5) Déterminer la prévalence du VPH dans le placenta et son impact sur les résultats de la grossesse, comme l'âge gestationnel à l'accouchement, le poids à la naissance et tous les résultats indésirables.

La description de la cohorte a été publiée précédemment (11). Brièvement, pour la première période de recrutement (novembre 2010 à Juin 2012), les femmes enceintes ont été recrutés, au CHU Sainte-Justine, au CHUM Saint-Luc et à l'Hôpital St-Mary. Pour la deuxième période de recrutement (juillet 2015 à aout 2016, le recrutement a été limité au CHU Sainte-Justine et au CHUM Saint-Luc (et les cliniques affiliées). Les femmes enceintes âgées de plus de 18 ans (limité à 18-30 ans pour la première période de recrutement), entre 6-14 semaines de gestation (8-14 semaines pour la première période de recrutement) et qui planifiaient donner naissance dans ces hôpitaux étaient admissibles à participer (11). Les critères d'exclusion étaient : l'impossibilité de fournir un consentement éclairé, l'impossibilité de parler français ou anglais et l'infection à VIH. Le nombre de femmes recrutées était de 167 dans la première période de recrutement et 850 sont attendus dans la deuxième période de recrutement (toujours en cours). Pour cette étude spécifique, nous avons utilisé les données au recrutement (visite 1) des femmes recrutées dans l'étude de cohorte «HERITAGE» à ce jour soit 167 entre 2009 et 2012 et 683 entre 2015-2016. Le protocole d'étude de HERITAGE a été approuvé par les comités d'éthique et de recherche institutionnelle des différentes institutions participantes. La femme participante, au moment du recrutement a signé un formulaire de consentement. Le comité d'éthique de Sainte-Justine a aussi fourni une confirmation écrite au CERES pour valider l'approbation éthique de ce projet de mémoire de maîtrise à l'étudiant.

Les calculs d'efficacité vaccinale maximale (Objectif 1) et de rapport de cotes (RC) (Objectif 2) minimal détectables sont présentés respectivement à l'annexe 3 et 4. Avec la taille de notre échantillon, une puissance de 80% et un alpha de 5%, nous étions en mesure de trouver une efficacité vaccinale de 95,37% (objectif 1) et un RC de 0,37 (objectif 2). Par ailleurs l'annexe 5 présente les tailles d'échantillons qui auraient été requises pour être en mesure de détecter une EV supérieur à 50% (par rapport à l'hypothèse nulle de $EV \leq 50\%$) pour différents scénarii de prévalence du VPH selon le ratio vaccinées/ non vaccinées (0.076) de notre étude. Par

exemple, pour une prévalence de VPH à 9%, une taille d'échantillon de 4486 aurait été nécessaire pour mettre en lumière un EV supérieure à 50%.

3.7. Méthode et collecte de données

Les participantes de HERITAGE à la première visite devaient remplir un questionnaire et fournir un auto prélèvement cervico-vaginal pour les tests VPH et un échantillon de sang pour tester la présence d'anticorps VPH.

3.7.1. Questionnaire

Au moment du recrutement, un questionnaire était administré aux participantes, contenant des indicateurs sociodémographiques (comme l'âge, le groupe ethnique, l'état matrimonial, scolarité, le revenu annuel du ménage), obstétricaux (comme l'âge de gestation au moment du recrutement, le nombre de grossesses, nombre d'enfants, âge à la première grossesse), d'histoire médicale (vaccination contre le VPH, le test de Papanicolaou anormal, la colposcopie, etc.), d'activité sexuelle (nombre total de partenaires sexuels, l'âge au premier rapport sexuel, le nombre de partenaires sexuels au cours de la dernière année, etc.), et d'habitude de vie (tabagisme, l'alcool, les drogues illicites) (voir l'annexe 1; questionnaire au moment du recrutement).

3.7.2. Auto-prélèvement vaginal et test VPH

Au moment du recrutement (1er trimestre de grossesse), un auto-prélèvement cervico-vaginal est obtenu, à l'aide d'un écouvillon (copan), pour les tests d'ADN du VPH.

Le Test de génotypage VPH Array linéaire (LA-HP; Roche Molecular Systems) a été utilisé pour détecter 36 génotypes de VPH muqueux : les génotypes 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 34 (anciennement connu sous le nom de type 64), 35, 39, 40, 42, 44 (anciennement connu sous le nom de 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. L'ADN β -globine a été co-amplifié pour évaluer l'intégrité de l'ADN et pour détecter la présence d'inhibiteurs (74-77). Des contrôles positifs forts, des faiblement positifs et des négatifs ont été inclus dans chaque série d'amplification. Pour éviter la contamination, des garanties étendues ont été utilisées. Les échantillons qui étaient à la fois β -globine et VPH-négatifs sont considérés comme inadéquats. VPH-52 est détecté par le LA-HP avec une sonde qui a également une réaction croisée avec les types 33, 35 et 58. Les échantillons réactifs par le LA-HP avec la sonde à réaction croisée pour le VPH 52 sont ensuite testés avec un PCR en temps réel spécifique (RT-PCR) validé pour le VPH-52 (78).

3.8. Analyses statistiques

Pour guider nos analyses statistiques, nous avons élaboré deux modèles conceptuels basés sur la littérature scientifique (figures 1 et 2 des Annexes 6 et 7). Nous ferons deux types d'analyses (une pour chaque objectif):

1. Estimation de l'efficacité vaccinale a été fait en comparant respectivement, les prévalences des génotypes de vaccination (VPH-6, 11, 16, et 18), des génotypes de VPH-31, 33 et 45 (immunité croisée) et des génotypes HR-VPH (VPH-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, et 68), des vaccinées et celles des non vaccinées.
2. L'immunité de groupe a été analysée, en comparant respectivement, les prévalences des génotypes de vaccination (VPH-6, 11, 16, et 18), des génotypes de VPH-31, 33 et 45 (immunité croisée) et des génotypes HR-VPH (VPH-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, et 68), des non vaccinées de la deuxième période de recrutement (2015-2016) et celles des non vaccinées de la première période de recrutement (2010-2012).

La régression logistique exacte a été utilisée avec le logiciel Stata SE 13 pour les deux objectifs. Pour l'objectif 1, l'efficacité du vaccin (EV) dans notre population a été calculée par cette formule standard : $EV = 1 - \text{rapport de cotes (RC)}$ et est fournie avec les intervalles de confiance à 95%. Pour l'objectif 2, les rapport de cotes brutes et ajustés pour l'âge et le nombre de partenaires sexuels durant la dernière année (avec leur intervalle de confiance à 95%) ont été estimés pour montrer s'il existe une baisse des prévalences des génotypes de VPH-6, 11, 16, et 18, des génotypes de VPH-31, 33 et 45 et des génotypes HR-VPH (VPH-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, et 68), de la première période de recrutement de l'étude (2 ans post-vaccination) par rapport à la deuxième période de recrutement de l'étude (7 ans post-vaccination). Pour les deux objectifs, les modèles ont été ajustés pour l'âge des participantes et le nombre de partenaires sexuels durant la dernière année. L'évaluation de la confusion a été faite par le pourcentage de changement du RC: $(RC \text{ brut} - RC \text{ ajusté}) \div RC \text{ ajusté}$. Un changement supérieur à 10% du RC a été utilisé comme une indication de la confusion. Nous avons évalué le changement dans le RC en écartant un par un chaque facteur de confusion potentiel avec retrait du facteur qui entraîne le plus petit changement. Nous répétons la procédure jusqu'à un changement dans le RC de plus de 10%.

3.9. Contributions spécifiques du candidat à la maîtrise au projet de recherche

Le candidat à la maîtrise et auteur de ce mémoire, El Hadji Malick Sarr, a joué un rôle majeur dans le cadre de ce projet de recherche. Après son admission à cette maîtrise, le candidat a rencontré sa directrice principale du projet de recherche, Dre Helen Trottier, pour définir l'objectif de ce projet et vérifier sa faisabilité. Il a participé activement à la rédaction du protocole spécifique à ce mémoire avec ses directrices Dre Trottier et Dre Marie-Hélène Mayrand et aux démarches pour l'approbation du projet par le CERES. Le candidat a aussi participé au nettoyage de la base donnée en complétant les variables manquantes avec l'appui de l'assistante de recherche du projet, Louise Laporte. Plusieurs rencontres ont été initiées par

le candidat avec les co-chercheurs pour discuter de la méthodologie et valider les résultats. Il a aussi effectué toutes les analyses et tableaux. Enfin, la rédaction du mémoire a été entièrement réalisée par le candidat à la maîtrise.

3.10. Informations spécifiques sur la publication à venir de l'article

L'article présenté au chapitre suivant sera soumis pour publication à la revue Vaccine une fois que les analyses auront été mises à jour avec l'ensemble des femmes de la cohorte HERITAGE. Le recrutement des femmes s'est terminé en août dernier et les résultats des tests VPH seront disponibles pour l'ensemble de la cohorte (environ 1100 femmes) d'ici quelques semaines. Afin d'augmenter la puissance de l'étude (en ajoutant environ 250 femmes de plus), le candidat fera une mise à jour des résultats pour soumettre l'article final d'ici environ 3 mois.

Chapitre 4. Article – Exploration of the effect of Human papillomavirus (HPV) vaccination in a cohort of pregnant women in Montreal

El Hadji Malick Sarr¹, Marie-Hélène Mayrand², François Coutlée³, Patricia Monnier⁴, Louise Laporte⁵, Joseph Niyibizi¹, William D. Fraser⁶, Paul Brassard⁷, Marie-Josée Bédard⁸, Isabelle Girard⁹, François Audibert¹⁰, Helen Trottier¹.

¹Department of Social and Preventive Medicine, Université de Montréal, Sainte-Justine Hospital, Montreal, Canada

² Departments of Obstetrics and Gynecology and Department of Social and Preventive Medicine, Université de Montréal and CRCHUM, Montreal, Canada

³ Department of Microbiology, Université de Montréal and CRCHUM, Montreal, Canada

⁴ Department of Obstetrics and Gynecology and the Research Institute of the McGill University Health Centre (RI-MUHC), McGill University, Royal Victoria Hospital; Montreal, Canada

⁵ Sainte-Justine Hospital Research Center, Montreal, Canada

⁶ Department of Obstetrics and Gynecology, Université de Sherbrooke, Centre de recherche du CHUS

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

⁸ Department of Obstetrics and Gynecology, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montreal, Canada

⁹ Department of Obstetrics and Gynecology, St-Mary's Hospital Center, Montreal, Canada

¹⁰ Department of Obstetrics and Gynecology, Sainte-Justine Hospital, Montreal, Canada

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

Key words: Human Papillomavirus (HPV), prevalence, HPV vaccination, Gardasil[®], Vaccine effectiveness, herd immunity, cross-Protection.

Word count (text): 2693

Word count (abstract): 328

Figure/table count: tables: 4

Reference count: 50

This article will be published in Vaccine Journal after adding new recruits HERITAGE cohort.

Abstract

Background: HPV Immunization programs have been implanted in numerous countries worldwide. In Canada, in 2007-2008, many provinces including Quebec, had implemented school-based vaccination programs using 4vHPV vaccines (Gardasil®). While HPV vaccination efficacy has been demonstrated in clinical trials, it is important to verify vaccine effectiveness (VE).

Objective: To estimate VE and herd immunity of the 4vHPV vaccine using HPV prevalence data within a cohort of Canadian pregnant women.

Methods: Baseline data was gathered from a cohort of pregnant women (HERITAGE study) recruited in Montreal between 2010-2012 and 2015-2016. Cervicovaginal samples were collected in the first trimester of pregnancy and tested for HPV DNA of 36 mucosal genotypes. Vaccination status was self-reported in a questionnaire. VE and 95% confident intervals (CI) were estimated by comparing the prevalence of HPV between vaccinated and unvaccinated women using the $1 - \text{OR}$ formula. Herd immunity was also studied by comparing HPV prevalence in unvaccinated women between the 2 recruitment periods. For both objectives, the OR (and 95% CI) adjusted for age and number of sexual partners in the last 12 months was estimated using exact logistic regression.

Results: The proportion of vaccinated women was 7.06% with an average age of vaccination of 25.1 years (SD +/- 5.9). VE for HPV infections 6, 11, 16, and 18 was found to be 69.6% (95% CI: -24.4 – 96.5%). VE for HPV-31, 33, and 45 was 45.1% (95% CI: -93.5 – 99.0%). We also observed a non-statistically significant reduction in the prevalence of HPV-6, 11, 16 and 18 and HPV-31, 33 and 45 unvaccinated women who were recruited during the second recruitment period (2015-2016) compared to those recruited during the first recruitment period (2010-2012) with adjusted OR of 0.9 (95% CI: 0.4-2.0) and 0.7 (95% CI: 0.3-1.6), respectively.

Conclusions: We observed a reduction of the prevalence of HPV-6, 11, 16 and 18 and HPV-31, 33 and 45 in vaccinated women. Although these reductions are not statistically significant, they are similar to those observed in other studies.

Introduction

Human papillomavirus (HPV) infection is the most common sexually transmitted infection worldwide with a global prevalence estimated at almost 12%, with a predominance for HPV 16 (1-4). This prevalence is higher among women under the age of 25 years (21.8%) (1). The prevalence of HPV infection among cytologically normal women in North America has been estimated to be nearly 5% (1). In Quebec, the overall prevalence ranges between 7.7% to 64% depending on the study (5-9). Most risk factors associated with anogenital HPV infection are linked to sexual behavior and include: the number of sexual partners, age at first sexual intercourse as well as frequency of sexual intercourse (5, 10-16). Other risk factors also associated with HPV infections include: young age in women (5), smoking (13, 17), immunosuppression (18, 19), long-term use of oral contraceptives (20-22) and race (10).

The contributory role of high-risk oncogenic human papillomaviruses (HR-HPV) in the pathogenesis of malignancies has been well described. HR-HPV (such as HPV-16 and 18) infection is recognized unequivocally as the main causative factor for cervical cancer and has been found to be involved in many other anogenital neoplasms (anal, vaginal, vulvar and penile cancers), head and neck cancers (oral cavity, pharynx, and larynx), non-melanoma skin cancers and conjunctiva cancers (23). In fact, it has been linked to approximately 30% of head and neck cancers (oral cavity, pharynx and larynx) (24). In Quebec, between 2004 and 2007, approximately 710 new cases and 194 deaths caused by cervical, vaginal, vulvar, penile, anal and oropharyngeal cancers were recorded annually. The burden of HPV-related cancers has been found to be higher among women than men (65% of cases and 69% of deaths) (25). Certain low-risk HPVs (such as HPV6 and 11) also cause benign lesions such as respiratory papillomatosis and anogenital condylomas (26, 27). The cost of cervical cancer screening and follow-up of abnormal cases in Quebec is estimated at over 40 million dollars per year (25). HPV infections in pregnant women have been associated with other, non-cancerous adverse outcomes, such as preeclampsia (28) and premature rupture of membranes (29).

Three vaccines against HPV have recently been approved in Canada. The AS04 adjuvanted bivalent HPV-16 and 18 vaccine (Cervarix[®], 2vHPV) (GlaxoSmithKline

Biologicals, Rixensart, Belgium), approved by Health Canada in 2010, protects against HPV 16 and 18, which are both associated with cancer. The quadrivalent HPV-6, 11, 16 and 18 aluminum-adjuvanted (Gardasil[®], 4vHPV) (Merck and Co., West Point, PA, USA), approved in 2006, protects, in addition to HPV 16 and 18, against genotypes 6 and 11 which are associated with genital warts and respiratory papillomatosis (25). The nonavalent HPV vaccine (Gardasil-9[®], 9vHPV) (Merck and Co., West Point, PA, USA), approved in 2014, in addition to protecting against HPV-6, 11, 16 and 18, also protects against HPV 31, 33, 45, 52 and 58 (30). In September 2008, the province of Quebec implemented a school-based immunization program against HPV, targeting primarily 9-10 years old girls and 15-16 year old female adolescents (with the 4vHPV Gardasil[®] vaccine) (31, 32). Vaccination coverage has been excellent, varying between 76-81% since its implementation (25). However, a study conducted in Quebec in 2013-2014, at close of women aged 17 to 29, showed that vaccination coverage varies according to age. Vaccination coverage this study was 83.5%, 65.7% and only 19.1% for women aged 17-19 years, 20-22 years and 23-29 years (33).

Randomized clinical trials have shown a very high vaccine efficacy against HPV infections (~100%) and associated precursor lesions (34-36). “Real world” effectiveness appears relatively high, although data are just beginning to emerge (37, 38). Vaccine effectiveness (VE) refers to the proportion of infection or disease prevented among vaccinated individuals, and is estimated by comparing the proportion of infection in vaccinated versus unvaccinated individuals within similar populations. The objective of this study was to explore the vaccine effectiveness against HPV 6, 11, 16 and 18 in a cohort of pregnant women (recruited in 2010-2012 and 2015-2016 in Montreal) as well as explore herd immunity in this cohort by comparing the prevalence of HPV in unvaccinated women between the 2 recruitment periods.

Methods

Study Design and Participants

We conducted a cross-sectional analysis using baseline data collected in the ongoing "HERITAGE" cohort study. Study design and methods have previously been described (39).

HERITAGE is a prospective cohort study of more than 1000 pregnant women recruited during their first trimester (6-14 weeks), in three Montreal hospitals (CHUM ST-LUC, St-Mary's and CHU Sainte-Justine Hospitals and affiliated clinics) in two phases, 2010-2012 and 2015-2016. Pregnant women over 18 years of age, who planned to give birth in these hospitals, were eligible to participate. Exclusion criteria included: inability to provide informed consent, inability to speak English or French and HIV infection. For this analysis, we used data and specimens collected at the time of recruitment (visit 1) for the 167 women recruited in 2010-2012 and from the first 683 women recruited in 2015-2016 time period. The protocol was approved by the ethics committee and institutional review boards at each institution and participants were asked to sign a consent form.

Data and specimen collection

At baseline, participants provided a self-collected cervicovaginal specimen, using a dry Dacron swab (Copan Italia S.p.A). Swabs were rinsed individually in 1.5 ml of PreservCyt (Cytoc Corporation, Boxborough, MA) in a plastic vial. DNA was purified with the Master pure procedure (40, 41) and stored at -70° until testing. A questionnaire also documented socio-demographic data and pre-birth indicators including: age, ethnicity, marital status, education, annual household income, gestational age at recruitment, medical history including HPV vaccination status, sexual activity (lifetime number of sexual partners, age at the time of the first intercourse, number of sexual partners during the last year, etc.) and smoking, alcohol and drugs consumption.

HPV DNA Testing

The Linear Array HPV genotyping assay (LA-HP; Roche Molecular Systems) was used to detect 36 mucosal HPV genotypes, including types 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 34 (formerly known as type 64), 35, 39, 40, 42, 44 (formerly the name type 55), 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, and 89. β -globin DNA was co-amplified in order to evaluate DNA integrity and to screen for the presence of inhibitors (40, 42-44). Negative, weak positive and strong positive controls were included in each

amplification run. Extensive safeguards to avoid contamination were used. Samples that were both β -globin and HPV-negative were considered inadequate. HPV-52 was detected in the LA with a probe that also cross-reacts with types 33, 35 and 58. Samples reactive in the LA with the cross-reactive probe for HPV-52 were further tested with a validated HPV-52-specific real-time PCR (RT-PCR) assay (45).

Statistical Analysis

We estimated vaccine effectiveness (VE) by comparing the prevalence of HPV between vaccinated and unvaccinated women using exact logistic regression adjusted for age and number of sexual partners in the last 12 months. VE and 95% confidence intervals (CI) were estimated using the formula: $VE=1-\text{Odd Ratio (OR)}$. We estimated VE for combined vaccine genotypes (16, 18; and 6, 11, 16, and 18) as well as for HPV- 31, 33 and 45 (genotypes with possible cross-protection) and all HR-HPV defined as genotypes 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68.

We also explored herd immunity by comparing the prevalence of HPV for genotypes 6, 11, 16, and 18, as well as for genotypes 31, 33 and 45 and HR-HPV among unvaccinated women recruited during the 2010-2012 period to those recruited during the 2015-2016 period. ORs and 95% CI were estimated using logistic regression and adjusted for age and number of sexual partners in the last 12 months.

Results

A total of 850 pregnant women were considered for analysis (167 and 683 in the first and second phase, respectively). Of these, 59 (6.9%) reported being vaccinated with 4vHPV and 775 (91.2%) reported not being vaccinated. We excluded 2 (0.2%) women who were vaccinated with the bi-valent vaccine, 11 (1.3%) who did not report the type of vaccine and 3 (0.4%) who did not report their HPV-vaccination status. Thus our sample size for analysis was of 834. Table 1 indicates the characteristics of the women included in our study according to vaccination status. The mean age was 31.4 years old (SD +/- 4.6) for unvaccinated women and 27.1 years old (SD +/- 5.6) for those who were vaccinated. For those vaccinated with the

4vHPV, 50 participants (84.7%) reported having been vaccinated post sexual debut, 4 (6.8%) prior to sexual debut, and 3 (5.1%) women reported the same calendar year for vaccination and sexual debut, rendering it impossible to know which occurred first. Two women failed to report their age at vaccination.

Table 1: Baseline characteristics of women included in the study, according to HPV vaccination status

	Not vaccinated (n= 775) N (%)	Vaccinated (n= 59) N (%)	p Value
Age Mean (SD)	31.4 (4.6)	27.1 (5.6)	0.007
Race			0.004
Caucasian	537 (69.3%)	53 (89.8%)	
Black	92 (11.9%)	3 (5.1%)	
Asian	83 (10.7%)	0	
Other	57 (7.3%)	2 (3.4%)	
Missing	6(0.8%)	1(1.7%)	
Level of education			0.004
Elementary	10 (1.3%)	2 (3.4%)	
Secondary	63 (8.1%)	11 (18.6%)	
Cegep	179 (23.1%)	18 (30.5%)	
University	511 (65.9%)	27 (45.8%)	
Missing	12(1.5%)	1(1.7%)	
Number of sexual partners in the last 12 months			0.009
One partner	735 (94.8%)	52 (88.1%)	
Two partners or more	33 (4.3%)	7 (11.9%)	
Missing	7(0.9%)	0	
Has smoked over 100 cigarettes			0.209
Yes	230 (29.7%)	13 (22%)	
No	543 (70.1%)	46 (78%)	
Missing	2(0.3%)	0	

SD: standard deviation

Table 2 summarizes the characteristics of the unvaccinated women stratified according to the period of recruitment (2010-2012 versus 2015-2016). The mean age of the women recruited in the first and second phase was 26.6 years old (SD +/-2.1) and 32.6 years old (SD +/- 4.2), respectively.

Table 2: Characteristics of unvaccinated women stratified according to the recruitment period

	First period (2010-2012) (n= 156) N (%)	Second period (2015-2016) (n= 619) N (%)	p Value
Age (Mean (SD))	26.6 (2.1)	32.6 (4.2)	0.000
Race			0.000
Caucasian	121 (77.6%)	416 (67.2%)	
Black	10 (6.4%)	82 (13.2%)	
Asian	7 (4.5%)	76 (12.3%)	
Other	18 (11.5%)	39 (6.3%)	
Missing	0	6 (1%)	
Level of education			0.000
Elementary	9 (5.8%)	1 (0.2%)	
Secondary	22 (14.1%)	41 (6.6%)	
Cegep	42 (26.9%)	137 (22.1%)	
University	83 (53.2%)	428 (69.1%)	
Missing	0	12 (2%)	
Number of sexual partners in the last 12 months			0.145
One partner	146 (93.6%)	589 (95.2%)	
Two partners or more	10 (6.4%)	23 (3.7%)	
Missing	0	7 (1.1%)	
Has smoked over 100 cigarettes			0.060
Yes	56 (35.9%)	174 (28.1%)	
No	100 (64.1%)	443 (71.6%)	
Missing	0	2 (0.3%)	

SD standard deviation

The vaccine effectiveness (VE) estimates are given in table 3. The adjusted VE for HPV-6, 11, 16, and 18 (combined) infections was 69.6% (95% CI: -24.4 – 96.5%). The adjusted VE for HPV-31, 33 and 45 was 45.1% (95% CI: -93.5 – 99.0%).

Table 3: Vaccine effectiveness (VE) estimated for individual HPV types and HPV groups

	No vaccination (n= 775) N(%)	Vaccination (n= 59) N (%)	Vaccine effectiveness (%)		Adjusted* Vaccine effectiveness (%)	
			VE% (95% CI)	p-value	VE*% (95% CI)	p-value
HPV16 /18	60 (7.7%)	1 (1.7%)	79.7 (-22.2 – 99.5)	0.110	83.2 (-5.2– 99.4)	0.061
HPV6/ 11/16/ 18	70 (9%)	2 (3.4%)	65 (-37.3 – 96.0)	0.188	69.6 (-24.4 – 96.5)	0.127
HPV31	21 (2.7%)	1 (1.7%)	37.8 (-300.9 – 98.5)	1	67.5 (-137.8 – 99.3)	0.482
HPV31 /33/45	43 (5.5%)	3 (5.1%)	12.7 (-185.8 – 83.2)	1	45.1 (-93.5 – 99.0)	0.509
HPV HR	197 (25.4%)	20 (33.9%)	-49.1 (-169.2 – 19.4)	0.215	-5.7 (-97.2 – 44.9)	0.962

*Adjusted for age and number of sexual partners in the last 12 months

HR-HPV (high-risk HPV) includes types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68.

There was a non-statistically significant decrease in the prevalence of HPV-6, 11, 16 and 18 in unvaccinated women recruited during the 2015-2016 time period compared to those

recruited in 2010-2012 time period (adjusted OR= 0.9 (95% CI: 0.4-2.0)). We also found a non-statistically significant reduction of prevalence in HPV-31, 33 and 45 in unvaccinated women tested in 2015-2016 compared to those tested in 2010-2012 (adjusted OR=0.7 (95% CI: 0.3–1.6)) (Table 4).

Table 4: Prevalence of HPV infection among unvaccinated women stratified according to the recruitment period and odd ratios (OR) for the association between HPV and recruitment periods.

	First period 2010-2012 (n= 156) N(%)	Second period 2015-2016 (n= 619) N(%)	OR		Adjusted OR**	
			OR(95% CI)	p-value	Adjusted OR** (95% CI)	p-value
HPV16/18	16(10.3%)	44(7.1%)	0.7 (0.4 – 1.3)	0.254	0.7 (0.3 – 1.7)	0.547
HPV6/11/16/18	16(10.3%)	54(8.7%)	0.8 (0.4 – 1.6)	0.645	0.9 (0.4 – 2.0)	1
HPV31	11(7.1%)	10(1.6%)	0.2 (0.1 – 0.6)	0.002	0.3 (0.1 – 0.9)	0.042
HPV31/33/45	15(9.6%)	28(4.5%)	0.4 (0.2 – 0.9)	0.029	0.7 (0.3 – 1.6)	0.406
HR-HPV	50(32.1%)	147(23.7%)	0.7 (0.4 – 1)	0.215	0.9 (0.6 – 1.6)	0.9

**Adjusted for age and number of sexual partners in the last 12 months

HR-HPV (high-risk HPV) includes types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68.

Discussion

The adjusted VE of the 4vHPV vaccine against HPV-6, 11, 16, and 18 infections in our study was 69.6% (95% CI: -24.4 – 96.5%). Markowitz and al. (46) who conducted a study among individuals aged 14-24 years in the United States, found similar results with a VE for 4vHPV against HPV-6, 11, 16 and 18 of 89% (95% CI: 76-95%). In the study by Tabrizi and al., realized in women aged 18-24 years, six years after the implementation of the Australian vaccination program against HPV with 4vHPV in April 2007, the adjusted VE reported for the

HPV-6, 11, 16 and 18 was also similar with a value of 86% (95% CI: 71-93%) (47). It is important to stress that vaccine effectiveness is not expected to be 100% among women vaccinated after sexual debut. According to the study of Cameron et al. (48), the risk of being infected with HPV 16 and 18 increases with the age of the vaccination; the adjusted ORs were of 1.70 (95% CI: 1.22-2.38), 2.38 (95% CI: 1.67-3.40) and 5.31 (95% CI: 3.28-8.48) for participants vaccinated at 17, 18 and beyond 18 years, respectively, compared to those immunized between 15-16 years. In our study, the mean age at vaccination was 25.1 years (SD +/- 5.9) and only 2.1% of vaccinated women were vaccinated before their first sexual encounter (data not shown). This lead to a lower potential for vaccine effectiveness. The VE of 4vHPV vaccine against warts in the study of Leval et al. (49), conducted among participants of 10-44 years, five years after the implementation of the Swedish program of vaccination against HPV, was 73% (95% CI: 70-76%).

The vaccine effectiveness of 4vHPV against HPV-31, 33 and 45 estimated in our study was 45.1% (95% CI: -93.5 – 99.0%). This potential cross-protection effect of the 4vHPV vaccine against HPV-31, 33, and 45 is also consistent with the results of a previous study (47). This study (47) conducted among 18-24 year old participants, six years after the establishment of the Australian program of vaccination against HPV (April 2007) showed similar results regarding cross-protection for HPV-31, 33 and 45 with a adjusted VE for these genotypes of 58% (95% CI: 26-76%). However, a study conducted in England (37), among women aged 16-24 years with 2vHPV, does not, on the other hand, suggest cross-protection for HPV-31, 33 and 45 although the authors recognized that low vaccine coverage in the studied population is an important limitation that might explain these results.

The prevalence of HPV-6, 11, 16 and 18 in unvaccinated women recruited during the second recruitment period was reduced (not statistically significant) compared to those recruited during the first period (adjusted OR= 0.9 (95% CI: 0.4-2.0)). Our analysis also suggests a non statistically significant reduction of the prevalence of HPV-31, 33 and 45 in 2015-2016 compared to 2010-2012 among the unvaccinated participants (adjusted OR of 0.7 (95% CI: 0.3-1.6)). This was similar to the results of Markowitz et al. (46) who also found that the prevalence of HPV-31, 33 and 45 in unvaccinated women, 6 years after the introduction of the vaccine program, was reduced, although this was not statistically significant (OR=0.80

(0.46-1.37)). Note that in our study, herd immunity regarding HPV-6, 11, 16 and 18 and HPV-31, 33, and 45 would have been expected to be better if our cohort would have been younger. Furthermore, we used two time-points after implementation of mass vaccination which could have translated into an underestimation of herd immunity in our cohort. Finally, it is possible that the transmission of HPV is not at equilibrium in the population. However, we minimized this potential bias with adjustment for number of sexual partners and age.

There are many limitations to our study, one of them being the statistical power, especially in order to stratify the results based on the time of vaccination. Although, there is a benefit to vaccinating older women, very high vaccine efficacy (~100%) would only be seen in cohorts vaccinated before sexual debut. Furthermore, generalizability, may be limited, as participants were not representative of the women vaccinated as part of the school based vaccination program. Many variables were self-reported including vaccination status, resulting into a potential risk for an information bias.

Finally, as with any observational study, there is a potential for confounding bias, although we minimized this potential bias by adjusting all estimates for age and number of sexual partners in the last 12 months (50).

Evaluation of vaccine effectiveness is critical to promote immunization and sustain uptake. It is important to explore vaccine effectiveness in real population.

References

1. 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.
2. Frazer IH, Cox JT, Mayeaux EJ, Jr., Franco EL, Moscicki AB, Palefsky JM, et al. Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(2 Suppl):S65-81, quiz S2.

3. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*. 2006;24, Supplement 1:S4-S15.
4. Weinstock H, Berman S, Cates W, Jr. Sexually transmitted diseases among American youth: incidence and prevalence estimates, 2000. *Perspectives on sexual and reproductive health*. 2004;36(1):6-10.
5. Burchell AN, Tellier PP, Hanley J, Coutlee F, Franco EL. Human papillomavirus infections among couples in new sexual relationships. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2010;21(1):31-7.
6. Hamlin-Douglas LK, Coutlee F, Roger M, Franco EL, Brassard P. Prevalence and Age Distribution of Human Papillomavirus Infection in a Population of Inuit Women in Nunavik, Quebec. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2008;17(11):3141-9.
7. 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.
8. 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.
9. Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12(6):485-90.
10. Erickson BK, Alvarez RD, Huh WK. Human papillomavirus: what every provider should know. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;208(3):169-75.
11. Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule AJ, Svare EI, Paull G, Walbomers JM, et al. High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(2):101-6.
12. Nyitray AG, Menezes L, Lu B, Lin HY, Smith D, Abrahamsen M, et al. Genital human papillomavirus (HPV) concordance in heterosexual couples. *J Infect Dis*. 2012;206(2):202-11.

13. Roset Bahmanyar E, Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Chow S-N, Apter D, et al. Prevalence and risk factors for cervical HPV infection and abnormalities in young adult women at enrolment in the multinational PATRICIA trial. *Gynecologic oncology*. 2012;127(3):440-50.
14. Salcedo MM, Damin AP, Agnes G, Pessini SA, Beitune PE, Alexandre CO, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in pregnant versus non-pregnant women in Brazil. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2015;292(6):1273-8.
15. 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. *J Infect Dis*. 2008;197(10):1436-47.
16. Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJ, Clifford GM, et al. Sexual behavior, condom use, and human papillomavirus: pooled analysis of the IARC human papillomavirus prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(2):326-33.
17. 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.
18. Gonzalez P, Hildesheim A, Rodriguez AC, Schiffman M, Porras C, Wacholder S, et al. Behavioral/lifestyle and immunologic factors associated with HPV infection among women older than 45 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(12):3044-54.
19. Palefsky JM, Gillison ML, Strickler HD. Chapter 16: HPV vaccines in immunocompromised women and men. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/140-6.
20. Armbruster-Moraes E, Ioshimoto LM, Leao E, Zugaib M. Prevalence of 'high risk' human papillomavirus in the lower genital tract of Brazilian gravidas. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2000;69(3):223-7.
21. Roteli-Martins CM, de Carvalho NS, Naud P, Teixeira J, Borba P, Derchain 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. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2011;30(2):173-84.

22. 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.
23. Trottier H, Burchell AN. Epidemiology of mucosal human papillomavirus infection and associated diseases. *Public health genomics*. 2009;12(5-6):291-307.
24. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, Arbyn M, Castellsague X, Laporte L, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2014;15(12):1319-31.
25. Ouhoumane N, Goggin P, Louchin R. Les infections au virus du papillome humain (VPH) et le portrait des cancers associés à ces infections au Québec 2013. Available from: http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1709_InfecVPHPortrCancersAssoInfecQc.pdf.
26. Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/35-41.
27. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecologic oncology*. 2010;117(2 Suppl):S5-10.
28. 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.
29. 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.
30. Yang DY, Bracken K. Update on the new 9-valent vaccine for human papillomavirus prevention. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2016;62(5):399-402.
31. Comité sur l'immunisation du Québec Comité scientifique ad hoc VPH. La vaccination contre les VPH au Québec : mise à jour des connaissances et propositions du comité d'experts. Direction des risques biologiques et de la santé au travail 2012. Available from: https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1518_VaccVPHQc_MAJConnPropComiteExperts.pdf.

32. Institut National de Santé Publique du Québec. Prévention par la vaccination des maladies attribuables aux virus du papillome humain au Québec. 2011. Available from: https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1107_PrevVaccVPH_DevisEval.pdf.
33. Goggin P, Coutlée F, Defay F, Lambert G, Mathieu-Chartier S, Gilca V, et al. Prévalence des infections au virus du papillome humain (VPH): résultats de l'étude PIXEL-Portrait de la santé sexuelle des jeunes adultes au Québec, 2013-2014 2015. Available from: https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/2084_prevalence_infection_virus_papillome_humain.pdf.
34. Ferris D, Samakoses R, Block SL, Lazcano-Ponce E, Restrepo JA, Reisinger KS, et al. Long-term study of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Pediatrics*. 2014;134(3):e657-65.
35. Romanowski B. Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: review of currently available vaccines. *Hum Vaccin*. 2011;7(2):161-9.
36. Skinner SR, Apter D, De Carvalho N, Harper DM, Konno R, Paavonen J, et al. Human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for the prevention of cervical cancer and HPV-related diseases. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(3):367-87.
37. Mesher D, Soldan K, Howell-Jones R, Panwar K, Manyenga P, Jit M, et al. Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England. *Vaccine*. 2013;32(1):26-32.
38. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Cummins E, Liu B, et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis*. 2012;206(11):1645-51.
39. Trottier H, Mayrand M-H, Coutlée F, Monnier P, Laporte L, Niyibizi J, et al. Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: Design, methods and preliminary results of the HERITAGE study. *Papillomavirus Research*. 2016;2:145-52.
40. Coutlee F, Rouleau D, Petignat P, Ghattas G, Kornegay JR, Schlag P, et al. Enhanced detection and typing of human papillomavirus (HPV) DNA in anogenital samples with PGM1 primers and the Linear array HPV genotyping test. *J Clin Microbiol*. 2006;44(6):1998-2006.

41. 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.
42. Castle PE, Gravitt PE, Solomon D, Wheeler CM, Schiffman M. Comparison of linear array and line blot assay for detection of human papillomavirus and diagnosis of cervical precancer and cancer in the atypical squamous cell of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesion triage study. *J Clin Microbiol*. 2008;46(1):109-17.
43. Castle PE, Sadorra M, Garcia F, Holladay EB, Kornegay J. Pilot study of a commercialized human papillomavirus (HPV) genotyping assay: comparison of HPV risk group to cytology and histology. *J Clin Microbiol*. 2006;44(11):3915-7.
44. Gravitt PE, Schiffman M, Solomon D, Wheeler CM, Castle PE. A comparison of linear array and hybrid capture 2 for detection of carcinogenic human papillomavirus and cervical precancer in ASCUS-LSIL triage study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(5):1248-54.
45. 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.
46. Markowitz LE, Liu G, Hariri S, Steinau M, Dunne EF, Unger ER. Prevalence of HPV After Introduction of the Vaccination Program in the United States. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20151968.
47. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Liu B, Bateson D, et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *The Lancet Infectious diseases*. 2014;14(10):958-66.
48. Cameron RL, Kavanagh K, Pan J, Love J, Cuschieri K, Robertson C, et al. Human Papillomavirus Prevalence and Herd Immunity after Introduction of Vaccination Program, Scotland, 2009-2013. *Emerging infectious diseases*. 2016;22(1):56-64.
49. Leval A, Herweijer E, Ploner A, Eloranta S, Fridman Simard J, Dillner J, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(7):469-74.

50. Markowitz LE, Hariri S, Lin C, Dunne EF, Steinau M, McQuillan G, et al. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003-2010. J Infect Dis. 2013;208(3):385-93.

Chapitre 5. Discussion

5.1. Retour sur les résultats

L'efficacité vaccinale ajustée (EV) du quadrivalent contre les infections VPH-6, 11, 16, et 18 dans notre étude a été de 69,6% (IC 95%: -24,4 – 96,5%). Markowitz et al. (71) ont mené une étude (série d'enquêtes transversales), 6 ans après l'introduction du vaccin quadrivalent aux États Unis, chez un échantillon de participantes âgées de 14-34 ans, représentatif du pays. L'analyse des données post vaccinales chez les filles âgées de 14-24 ans a trouvé des résultats similaires avec un RC ajusté à la race/l'ethnie et nombre de partenaires sexuels du vaccin quadrivalent contre le HPV-6, 11, 16 et 18 de 0,11 (IC95% : 0,05-0,24) soit une EV de 89% (IC 95%: 76-95 %). Tabrizi et al. ont réalisé une étude transversale, 6 ans après l'introduction du programme australien de vaccination contre le VPH (quadrivalent) en avril 2007, chez les femmes âgées de 18-24 ans. L'efficacité vaccinale post vaccination ajustée contre les VPH-6, 11, 16 et 18 dans cette étude, était également similaire à celle de notre étude (86% (IC 95%: 71-93%)) (39). Il est important de noter que l'efficacité du vaccin ne devrait pas être à 100% chez les femmes vaccinées après le début de l'activité sexuelle. Selon l'étude de Cameron et al. (32), le risque d'être infecté par le VPH 16 et 18 chez les femmes vaccinées augmente avec l'âge de la vaccination; les RC ajustés étaient de 1,70 (IC 95%: 1,22-2,38), 2,38 (IC 95%: 1,67-3,40) et 5,31 (IC 95%: 3,28-8,48) respectivement pour les participantes vaccinées à 17 ans, 18 ans et au-delà de 18 ans, par rapport à celles qui étaient immunisées entre 15-16 ans. Dans notre étude, l'âge moyen à la vaccination était de 25,1 ans (SD +/- 5,9) et seulement 2,1% (données non présentées) ont été vaccinés avant leur première relation sexuelle. Cela a conduit à une efficacité vaccinale potentiellement plus faible. L'efficacité du vaccin quadrivalent (4vHPV) contre les condylomes dans l'étude de Leval et al. (79), menée auprès des participantes de 10-44 ans, cinq ans après la mise en œuvre du programme suédois de vaccination contre le VPH, était de 73% (IC 95%: 70-76%).

L'efficacité vaccinale du quadrivalent contre les génotypes de VPH-31, 33 et 45 dans notre étude a été de 45,1% (IC 95%: -93,5 – 99,0%). Cet effet potentiel de protection croisée contre les HPV 31, 33, et 45 est également compatible avec les résultats d'une étude précédente (39). Cette étude (39), réalisée chez les participantes âgées de 18-24 ans, six ans après l'implantation du programme australien de la vaccination contre le VPH (avril 2007), avait montré des résultats similaires concernant la protection croisée pour le VPH-31, 33 et 45 avec une estimation de l'efficacité vaccinale ajustée, contre ces génotypes, à 58% (IC95%: 26-76%). Une étude menée en Angleterre (37), chez des participantes de 16-24 ans vaccinées avec le Cervarix® ne suggère pas de protection croisée contre le VPH -31, 33 et 45. Cependant les auteurs ont reconnu que la faible couverture vaccinale est une limitation importante qui pourrait expliquer ces résultats.

L'efficacité vaccinale du vaccin quadrivalent, ajustée avec l'âge de la femme et le nombre de partenaire sexuel durant la dernière année, contre les génotypes VPH de haut risque dans notre étude, était de -5,7% (IC 95%: -97,1 – 44,9%). L'étude de Markowitz et al. (71) avait trouvé un RC ajusté à la race/l'ethnie et nombre de partenaires sexuels du vaccin quadrivalent contre les HPV de haut risque sauf les génotypes 16 et 18 de 0,98 (IC95% : 0,75 - 1,27) soit une EV de 2% (IC 95%: -27 – 25%). Dans notre étude, la négativité de l'efficacité vaccinale pourrait être expliquée simplement par l'erreur aléatoire ou par une confusion résiduelle.

La prévalence des génotypes VPH-6, 11, 16 et 18 chez les femmes non vaccinées recrutées au cours de la deuxième période de recrutement a été réduit (non statistiquement significatif) par rapport à celles qui ont été recrutés au cours de la première période (RC ajusté = 0,9 (IC 95%: 0.4-2.0)). Notre analyse suggère également une réduction non statistiquement significative de la prévalence des génotypes VPH-31, 33 et 45 en 2015-2016 par rapport à 2010-2012 chez les participantes non vaccinées (RC ajusté de 0,7 (IC 95%: 0,3-1,6)). Cela a été similaire aux résultats de Markowitz et al. (71) qui a constaté que la prévalence du VPH-31, 33 et 45 chez les femmes non vaccinées 6 ans après l'introduction du programme de vaccination a été réduite bien que ce ne soit pas statistiquement significatif (RC = 0,80 (0,46 à 1,37)). Contrairement à cette étude avant et après (71), nous avons estimé l'immunité de groupe par deux mesures après introduction du programme de vaccination contre le VPH (soit entre 2/4 ans post vaccination pour la première mesure et entre 7/8 ans post vaccination pour la deuxième

mesure. L'immunité de groupe estimée dans notre étude pourrait donc être sous-estimée en raison du fait que notre première mesure est post-vaccination. A noter aussi que dans notre étude, l'immunité de groupe du quadrivalent contre les génotypes VPH-6, 11, 16 et 18 et VPH-31, 33 et 45 ne peut être que minimale en raison de la faible couverture vaccinale (7,06%) dans notre cohorte âgée (en supposant que les individus dans la population ont tendance à avoir des rapports sexuels avec les gens de même âge).

A noter que les RC concernant l'immunité de groupes auraient pu être supérieurs à 1 si la vaccination avait augmenté les comportements à risques sans ajustement pour ces variables. Par contre, les RC bruts et ajusté n'ont pas montré d'augmentation, ni les autres études publiées (38, 70, 71), ce qui va dans la direction que la vaccination n'augmente pas les comportements à risques. Nous n'avons pas trouvé de RC au-delà de 1.

5.2. Limites et sources de biais

5.2.1. Limites

Une des limites de notre étude concerne l'utilisation du statut vaccinal auto-déclaré malgré que l'auto-déclaration a généralement une bonne validité (80) . L'analyse que nous avons présentée concerne le vaccin quadrivalent puisque c'est celui qui était utilisé dans le programme de vaccination de masse au Québec. Par ailleurs, comme le vaccin bivalent exclut 2 types présents dans le vaccin quadrivalent, nous avons préféré exclure les femmes vaccinés avec le bivalent (2 femmes) ou celles qui ont rapporté être vaccinées sans préciser le type du vaccin (11 femmes) pour être en mesure de faire l'analyse de l'efficacité pour le types 6, 11 et l'immunité-croisée relié au vaccin quadrivalent. Par contre, pour voir l'impact de l'exclusion de ces femmes, nous avons fait une analyse de sensibilité. Les résultats sont présentés dans le tableau V.

Tableau V. Analyse de sensibilité : efficacité vaccinale (EV) estimée en incluant les 2 femmes vaccinées au bivalent et des 11 femmes vaccinées dont le type de vaccin n'était pas précisé.

Types VPH**	Non-vacciné (n=775) N (%)	Vaccinée (n=72) N (%)	Efficacité vaccinale (%)		Efficacité vaccinale ajustée* (%)	
			EV% (IC95%)	p-value	EV*% (IC95%)	p-value
HPV16/18	60 (7,7%)	3 (4,2%)	48,2 (-65,8 – 89,9)	0,391	54,1 (-52,5– 91,2)	0,856
HPV31	21 (2,7%)	1 (1,4%)	49,4 (-224,2 – 87,9)	0,856	73,1 (-94,3 – 99,4)	0,332
HPV31/33 /45	43 (5,5%)	3 (4,2%)	26 (-141 – 85,7)	0,876	52 (-67,4 – 91,2)	0,356
HPV HR	197 (25,4%)	25 (34,7%)	-56 (-166,5 – 10,5)	0,120	-12,4 (-97,9 – 37,6)	0,962

*Ajustée pour l'âge et le nombre de partenaire sexuel durant la dernière année

HR-HPV (high-risk HPV) includes types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68.

**les données sur les types 6 et 11 n'ont pas été présentées comme le vaccin bivalent exclues ces 2 types (comparativement au vaccin quadrivalent).

En tenant compte des 2 femmes vaccinées au bivalent et des 11 femmes vaccinées dont le type de vaccin n'était pas précisé, l'EV ajustée pour le VPH 16 et 18 a été de 54,1 (IC 95% : -52,5– 91,2) comparativement à l'EV ajustée estimée de 83,2 (IC 95% : -5,2– 99,4) excluant ces femmes. La baisse de l'EV pourrait être expliquée par le fait que certaines parmi ces 11

femmes qui ont déclarées être vaccinées avec type vaccin non précisé, pourraient en fait être non vaccinées.

Une autre limite concerne le devis de l'étude pour estimer l'immunité de groupe à 2 mesures post-vaccinations. Une sous-estimation de l'immunité de masse est possible en raison du fait que les deux mesures ont été prises en période de post-vaccinations. Par ailleurs, ce design ne serait pas idéal pour estimer l'immunité de groupe si le VPH n'est pas à l'équilibre dans la population. Par contre, les RC ont été ajusté pour le nombre de partenaire sexuels et l'âge ce qui minimise l'impact d'un tel biais potentiel.

5.2.2. Précision

Les objectifs de notre étude ne faisaient pas partis des objectifs principaux de HERITAGE et n'avaient pas bénéficiés de calcul de taille d'échantillon. La précision des estimés est affectée par la petite taille de notre échantillon et particulièrement le petit nombre de vaccinées) donc il n'est pas possible de minimiser le rôle du hasard dans l'interprétation des résultats. Nous avons jugé tout de même nécessaire de faire cette étude en connaissant cette limite de puissance. Par ailleurs, les analyses seront mises à jour avant la publication de l'article avec l'ensemble des femmes recrutées ce qui permettra d'augmenter notre taille d'échantillon à 1100 femmes permettant ainsi l'augmentation de la puissance de l'étude.

Comme il n'y a pas de données de surveillance à l'échelle populationnelle concernant le VPH, il est impossible d'utiliser ce genre de données. Par ailleurs, Les différentes nouvelles approches pour estimer l'immunité de masse à l'aide d'essais cliniques (81) sont éthiquement impossibles dans le cadre du VPH (l'efficacité vaccinale est prouvée). Cependant l'étude HERITAGE procure une excellente occasion d'estimer de façon efficiente la question de l'EV et de l'immunité de groupe atteint avec la vaccination VPH quoique sa limite réside principalement dans l'effectif de l'échantillon qui procure une puissance limite. Une étude avec une taille de 5000 femmes aurait été plus informative.

5.2.3. Biais de sélection

Un des avantages de notre étude est le taux de participation est élevé (81%) et il n'y a pas de raison de croire qu'un biais de sélection puisse entacher les résultats de l'étude. Pour qu'un tel biais puisse se produire, il faudrait que les femmes vaccinées avec peu de partenaires sexuels soient plus enclines à participer, ce qui surestimerait l'efficacité vaccinale. Cela est toujours possible mais rien de tangible ne nous laisse penser que ce phénomène puisse agir.

5.2.4. Biais d'information

5.2.4.1. Biais de rappel

Toutes les variables indépendantes ont été auto rapportées dans le questionnaire rempli par la participante. Certaines variables sont rapportées en rétrospective comme le statut vaccinal. Ainsi, un biais de rappel potentiel doit être considéré. Il est possible que la femme ne se souvienne pas de son statut vaccinal, du type de vaccin ou de son âge à la vaccination contre le VPH ou son âge à la première relation sexuelle. Un tel biais sous-estimerait les rapports de cotes

5.2.4.2. Erreurs de classification

Les erreurs de classification de notre variable d'exposition sont minimisées par un statut vaccinal incluant uniquement les non-vaccinées et les vaccinées au vaccin quadrivalent.

Il est toujours possible que les femmes aient mal rapportés leur statut d'exposition mais cela semblerait avoir un effet non différentiel. Un des autres avantages de notre étude est que l'ensemble des 850 participantes ont fourni un auto prélèvement cervico-vaccinal qui a été analysé, au laboratoire de virologie moléculaire du CHUM sous la supervision du Dr François Coutlée, par le test de génotypage du Linear Array très sensible et ce sans connaissance du statut vaccinal.

5.2.5. Biais de confusion

Comme dans toute étude observationnelle, il y a un potentiel important de biais de confusion. Pour minimiser ce potentiel biais, nous avons ajusté l'ensemble des efficacités vaccinales et des rapports de cotes pour l'âge de la femme et le nombre de partenaires sexuels durant la dernière année. Cependant, en raison d'une limite de puissance, d'autres variables potentiellement confondante comme le tabac n'ont pas été prises en comptes dans les estimés.

5.2.6. Validité externe

Une autre limite est l'absence d'un potentiel échantillonnage aléatoire. Les femmes enceintes, recrutées au niveau des trois sites de notre étude, peuvent être différentes de la population générale. Cela peut entacher la possibilité de généraliser les résultats.

Le VIH peut influencer à la fois l'exposition à l'étude (pouvant altérer la réponse immunologique au vaccin) et le risque de l'issue puisque l'acquisition du VIH et du VPH partagent certains facteurs de risque (modification d'effet). Par ailleurs, la prévalence de l'infection au VIH dans notre cohorte est trop faible pour permettre des analyses stratifiées. Le fait de ne pas inclure de femmes avec le VIH n'introduit pas de biais. Elle limite la généralisabilité de nos analyses, celles-ci ne s'appliquant qu'aux femmes VIH-négative.

6. Conclusion

Les résultats de cette étude ont permis d'explorer l'efficacité du programme québécois de vaccination contre le VPH moins de 10 ans après son implémentation, dans une cohorte de femmes ayant une moyenne d'âge à la vaccination de 25,1 ans (SD +/- 5,9). Nos résultats indiquent une certaine efficacité même chez les femmes vaccinées après le début de l'activité sexuelle suite à l'implantation des programmes de vaccination. Il est clair cependant, que seules les études effectuées dans chez les femmes vaccinées à l'intérieur du programme scolaire pourront donner l'heure juste sur l'effet réel du programme.

Bibliographie

1. Organisation Mondiale de la Santé. Vaccins contre le papillomavirus humain: note de synthèse de l'OMS 2014. Available from: <http://www.who.int/wer/2014/wer8943.pdf?ua=1>.
2. Weinstock H, Berman S, Cates W, Jr. Sexually transmitted diseases among American youth: incidence and prevalence estimates, 2000. Perspectives on sexual and reproductive health. 2004;36(1):6-10.
3. Frazer IH, Cox JT, Mayeaux EJ, Jr., Franco EL, Moscicki AB, Palefsky JM, et al. Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(2 Suppl):S65-81, quiz S2.
4. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*. 2006;24, Supplement 1:S4-S15.
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. Hamlin-Douglas LK, Coutlee F, Roger M, Franco EL, Brassard P. Prevalence and Age Distribution of Human Papillomavirus Infection in a Population of Inuit Women in Nunavik, Quebec. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2008;17(11):3141-9.
7. 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.
8. 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.
9. Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12(6):485-90.

10. Burchell AN, Tellier PP, Hanley J, Coutlee F, Franco EL. Human papillomavirus infections among couples in new sexual relationships. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2010;21(1):31-7.
11. Trottier H, Mayrand M-H, Coutlée F, Monnier P, Laporte L, Niyibizi J, et al. Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: Design, methods and preliminary results of the HERITAGE study. *Papillomavirus Research*. 2016;2:145-52.
12. Syrjanen K, Hakama M, Saarikoski S, Vayrynen M, Yliskoski M, Syrjanen S, et al. Prevalence, incidence, and estimated life-time risk of cervical human papillomavirus infections in a nonselected Finnish female population. *Sexually transmitted diseases*. 1990;17(1):15-9.
13. Trottier H, Burchell AN. Epidemiology of mucosal human papillomavirus infection and associated diseases. *Public health genomics*. 2009;12(5-6):291-307.
14. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, Arbyn M, Castellsague X, Laporte L, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2014;15(12):1319-31.
15. Ouhoummane N, Goggin P, Louchin R. Les infections au virus du papillome humain (VPH) et le portrait des cancers associés à ces infections au Québec 2013. Available from: http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1709_InfecVPHPortrCancersAssoInfecQc.pdf.
16. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecologic oncology*. 2010;117(2 Suppl):S5-10.
17. Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/35-41.
18. 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.
19. 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.

20. Bonde U, Joergensen JS, Mogensen O, Lamont RF. The potential role of HPV vaccination in the prevention of infectious complications of pregnancy. *Expert Review of Vaccines*. 2014;13(11):1307-16.
21. Hong Y, Li SQ, Hu YL, Wang ZQ. Survey of human papillomavirus types and their vertical transmission in pregnant women. *BMC Infect Dis*. 2013;13:109.
22. 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.
23. Merckx M, Liesbeth WV, Arbyn M, Meys J, Weyers S, Temmerman M, et al. Transmission of carcinogenic human papillomavirus types from mother to child: a meta-analysis of published studies. *Eur J Cancer Prev*. 2013;22(3):277-85.
24. Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo KP. Transplacental transmission of Human Papillomavirus. *Virology journal*. 2008;5:106.
25. Smith EM, Parker MA, Rubenstein LM, Haugen TH, Hamsikova E, Turek LP. Evidence for vertical transmission of HPV from mothers to infants. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 2010;2010:326369.
26. Yang DY, Bracken K. Update on the new 9-valent vaccine for human papillomavirus prevention. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2016;62(5):399-402.
27. Institut National de Santé Publique du Québec. Prévention par la vaccination des maladies attribuables aux virus du papillome humain au Québec. 2011. Available from: https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1107_PrevVaccVPH_DevisEval.pdf.
28. Comité sur l'immunisation du Québec Comité scientifique ad hoc VPH. La vaccination contre les VPH au Québec : mise à jour des connaissances et propositions du comité d'experts. Direction des risques biologiques et de la santé au travail 2012. Available from: https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1518_VaccVPHQc_MAJConnPropComiteExperts.pdf.
29. Ferris D, Samakoses R, Block SL, Lazcano-Ponce E, Restrepo JA, Reisinger KS, et al. Long-term study of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Pediatrics*. 2014;134(3):e657-65.

30. Romanowski B. Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: review of currently available vaccines. *Hum Vaccin*. 2011;7(2):161-9.
31. Skinner SR, Apter D, De Carvalho N, Harper DM, Konno R, Paavonen J, et al. Human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for the prevention of cervical cancer and HPV-related diseases. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(3):367-87.
32. Cameron RL, Kavanagh K, Pan J, Love J, Cuschieri K, Robertson C, et al. Human Papillomavirus Prevalence and Herd Immunity after Introduction of Vaccination Program, Scotland, 2009-2013. *Emerging infectious diseases*. 2016;22(1):56-64.
33. Malagón T, Drolet M, Boily M-C, Franco EL, Jit M, Brisson J, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2012;12(10):781-9.
34. Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, Hildesheim A, Skinner SR, Wacholder S, et al. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA Trials. *The Lancet Oncology*. 2015;16(7):775-86.
35. Kavanagh K, Sinka K, Cuschieri K, Love J, Potts A, Pollock KG, et al. Estimation of HPV prevalence in young women in Scotland; monitoring of future vaccine impact. *BMC Infect Dis*. 2013;13:519.
36. Mesher D, Panwar K, Thomas SL, Beddows S, Soldan K. Continuing reductions in HPV 16/18 in a population with high coverage of bivalent HPV vaccination in England: an ongoing cross-sectional study. *BMJ Open*. 2016;6(2):e009915.
37. Mesher D, Soldan K, Howell-Jones R, Panwar K, Manyenga P, Jit M, et al. Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England. *Vaccine*. 2013;32(1):26-32.
38. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Cummins E, Liu B, et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis*. 2012;206(11):1645-51.
39. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Liu B, Bateson D, et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *The Lancet Infectious diseases*. 2014;14(10):958-66.

40. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. 2010;401(1):70-9.
41. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *The Lancet Oncology*. 2009;10(4):321-2.
42. Komlos KF, Kocjan BJ, Kosorok P, Luzar B, Meglic L, Potocnik M, et al. Tumor-specific and gender-specific pre-vaccination distribution of human papillomavirus types 6 and 11 in anogenital warts and laryngeal papillomas: a study on 574 tissue specimens. *Journal of medical virology*. 2012;84(8):1233-41.
43. Niyibizi J, Rodier C, Wassef M, Trottier H. Risk factors for the development and severity of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2014;78(2):186-97.
44. Seedat RY, Thukane M, Jansen AC, Rossouw I, Goedhals D, Burt FJ. HPV types causing juvenile recurrent laryngeal papillomatosis in South Africa. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2010;74(3):255-9.
45. Syrjanen S, Puranen M. Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission. *Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists*. 2000;11(2):259-74.
46. Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule AJ, Svare EI, Paull G, Walbomers JM, et al. High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(2):101-6.
47. Nyitray AG, Menezes L, Lu B, Lin HY, Smith D, Abrahamsen M, et al. Genital human papillomavirus (HPV) concordance in heterosexual couples. *J Infect Dis*. 2012;206(2):202-11.
48. Roset Bahmanyar E, Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Chow S-N, Apter D, et al. Prevalence and risk factors for cervical HPV infection and abnormalities in young adult women at enrolment in the multinational PATRICIA trial. *Gynecologic oncology*. 2012;127(3):440-50.
49. Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJ, Clifford GM, et al. Sexual behavior, condom use, and human papillomavirus: pooled analysis of the IARC human papillomavirus prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(2):326-33.

50. Salcedo MM, Damin AP, Agnes G, Pessini SA, Beitune PE, Alexandre CO, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in pregnant versus non-pregnant women in Brazil. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2015;292(6):1273-8.
51. Erickson BK, Alvarez RD, Huh WK. Human papillomavirus: what every provider should know. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;208(3):169-75.
52. 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. *J Infect Dis*. 2008;197(10):1436-47.
53. 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.
54. Gonzalez P, Hildesheim A, Rodriguez AC, Schiffman M, Porras C, Wacholder S, et al. Behavioral/lifestyle and immunologic factors associated with HPV infection among women older than 45 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(12):3044-54.
55. Palefsky JM, Gillison ML, Strickler HD. Chapter 16: HPV vaccines in immunocompromised women and men. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/140-6.
56. Roteli-Martins CM, de Carvalho NS, Naud P, Teixeira J, Borba P, Derchain 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. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2011;30(2):173-84.
57. 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.
58. Armbruster-Moraes E, Ioshimoto LM, Leao E, Zugaib M. Prevalence of 'high risk' human papillomavirus in the lower genital tract of Brazilian gravidas. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2000;69(3):223-7.

59. Lu B, Wu Y, Nielson CM, Flores R, Abrahamsen M, Papenfuss M, et al. Factors associated with acquisition and clearance of human papillomavirus infection in a cohort of US men: a prospective study. *J Infect Dis.* 2009;199(3):362-71.
60. Peyton CL, Gravitt PE, Hunt WC, Hundley RS, Zhao M, Apple RJ, et al. Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population. *J Infect Dis.* 2001;183(11):1554-64.
61. 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.
62. Gao L, Zhou F, Li X, Yang Y, Ruan Y, Jin Q. Anal HPV infection in HIV-positive men who have sex with men from China. *PLoS One.* 2010;5(12):e15256.
63. Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, Garland SM, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology.* 2012;13(5):487-500.
64. Pickard RK, Xiao W, Broutian TR, He X, Gillison ML. The prevalence and incidence of oral human papillomavirus infection among young men and women, aged 18-30 years. *Sexually transmitted diseases.* 2012;39(7):559-66.
65. 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.
66. 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.
67. Nielson CM, Harris RB, Dunne EF, Abrahamsen M, Papenfuss MR, Flores R, et al. Risk factors for anogenital human papillomavirus infection in men. *J Infect Dis.* 2007;196(8):1137-45.
68. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. Portail santé mieux-être : Vaccin contre les infections par les virus du papillome humain 2016 [updated 20 janvier 2016]. Available from: <http://sante.gouv.qc.ca/conseils-et-prevention/vaccin-contre-les-infections-par-les-virus-du-papillome-humain-vph/>

69. Goggin P, Coutlée F, Defay F, Lambert G, Mathieu-Chartier S, Gilca V, et al. Prévalence des infections au virus du papillome humain (VPH): résultats de l'étude PIXEL-Portrait de la santé sexuelle des jeunes adultes au Québec, 2013-2014-2015. Available from: https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/2084_prevalence_infection_virus_papillome_humain.pdf.
70. Ali H, Donovan B, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ (Clinical research ed)*. 2013;346:f2032.
71. Markowitz LE, Liu G, Hariri S, Steinau M, Dunne EF, Unger ER. Prevalence of HPV After Introduction of the Vaccination Program in the United States. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20151968.
72. Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, Hildesheim A, Skinner SR, Wacholder S, et al. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA trials. *The Lancet Oncology*. 2015;16(7):775-86.
73. Wheeler CM, Castellsague X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(1):100-10.
74. Castle PE, Gravitt PE, Solomon D, Wheeler CM, Schiffman M. Comparison of linear array and line blot assay for detection of human papillomavirus and diagnosis of cervical precancer and cancer in the atypical squamous cell of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesion triage study. *J Clin Microbiol*. 2008;46(1):109-17.
75. Castle PE, Sadorra M, Garcia F, Holladay EB, Kornegay J. Pilot study of a commercialized human papillomavirus (HPV) genotyping assay: comparison of HPV risk group to cytology and histology. *J Clin Microbiol*. 2006;44(11):3915-7.
76. Coutlee F, Rouleau D, Petignat P, Ghattas G, Kornegay JR, Schlag P, et al. Enhanced detection and typing of human papillomavirus (HPV) DNA in anogenital samples with PGM1 primers and the Linear array HPV genotyping test. *J Clin Microbiol*. 2006;44(6):1998-2006.

77. Gravitt PE, Schiffman M, Solomon D, Wheeler CM, Castle PE. A comparison of linear array and hybrid capture 2 for detection of carcinogenic human papillomavirus and cervical precancer in ASCUS-LSIL triage study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(5):1248-54.
78. 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.
79. Leval A, Herweijer E, Ploner A, Eloranta S, Fridman Simard J, Dillner J, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study. *Journal of the National Cancer Institute.* 2013;105(7):469-74.
80. Guay M, Clément P, Hamid A, Lemaire J, Sauvageau C, Dubé È, et al. Évaluation de l'implantation du Programme de vaccination contre les virus du papillome humain (VPH) chez les adolescentes du Québec. Direction des risques biologiques et de la santé au travail de l'Institut National de Santé Publique du Québec, 2012. Available from: https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1561_EvalImplanProgVaccVPHAdoQc.pdf.
81. Clemens J, Shin S, Ali M. New approaches to the assessment of vaccine herd protection in clinical trials. *The Lancet Infectious Diseases.* 2011;11(6):482-7.

5 = Amérindien / peuple autochtone

6 = Asiatique de l'est (ex. Chinois, Japonais, Vietnamien, Cambodgien, Malaysien, 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 = \geq 100,000\$

12 = Ne sait pas 13 = Refuse de répondre

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

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

2.8.1 Si oui, spécifiez votre emploi: _____

2.8.1.1 Temps plein: 1 = Oui 2 = Non

2.8.1.2 Temps partiel: 1 = Oui 2 = Non

2.8.1.3 Combien d'heures/semaine:

2.8.2 Si non, spécifiez:

2.8.2.1 Sans emploi: 1 = Oui 2 = Non

2.8.2.2 Étudiante: 1 = Oui 2 = Non

2.8.2.3 Femme au foyer : 1 = Oui 2 = Non

2.8.3 Autre, spécifiez: _____

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

2.10 Combien d'enfants avez-vous eu?

2.11 Âge à la première grossesse :

3. ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX

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

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

3.1.1 Si oui: date approximative: mmm aaaa

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

1 = Gardasil (Quadrivalent) (4 types)

2 = Cervarix (Bivalent) (2 types)

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

Refuse de répondre

3.2.1 Si oui: date approximative: mmm aaaa

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

3.2.2.1 Si oui: 1 = Positif 2 = Négatif

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

1 = jj mmm aaaa

2 = Ne sait pas

3 = Refuse de répondre

3.3.1 Lieu où ce test Pap a eu lieu : _____

—

2 = Ne sait pas

3 = Refuse de répondre

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

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

3.4.1 Si oui: date approximative mmm aaaa

3.4.2 Connaissez-vous le résultat du test Pap?

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

3.4.2.1 Si oui, spécifiez : _____

3.4.3 Avez-vous déjà subi une colposcopie?

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

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

3.4.3.2 Si oui, Connaissez-vous le résultat de la biopsie? _____ 1
≡ Non

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

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

3.5.1 Si oui: date approximative: mmm aaaa

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

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

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

répondre

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

≡ Non

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

--	--	--

Mois

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

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

Causes féminines :

3.7.1 Facteurs tubaires (trompes bloquées ou dysfonctionnelles)

3.7.2 Dysovulation / anovulation

3.7.3 PCOS (syndrome des ovaires polykystiques)

3.7.4 Endométriose

3.7.5 Réserve ovarienne réduite

3.7.6 Insuffisance ovarienne prématurée (spontanée ou après traitement)

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

3.7.8 Malformation de l'utérus

3.7.9 Autre cause féminine, veuillez préciser : _____.

3.7.10 Raison inconnue

Causes masculines :

3.7.11 Absence de sperme

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

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

3.7.14 Autre cause masculine, veuillez préciser : _____.

3.7.15 Raison inconnue

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

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

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

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

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

3.8.1.3 Médicament injectable pour déclencher l'ovulation (ex. Ovidrel ®, Pro si ®, 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 3 = Refuse de répondre

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

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

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

5.1.1.1 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

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

1 = Oui 2 = Non 3 = Refuse de répondre

Si non, passez à la question 6

5.1.2.1 Si oui, combien de jours avez-vous fumé par

1 = jour 2 = semaine 3 = mois 4 = Ne sait pas 5 = Refuse de répondre

5.1.2.2 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

6. ALCOOL

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

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

SVP encerclez la bonne réponse

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

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

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

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

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

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

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

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

4 = Ne sait pas 5 = Refuse de répondre

6.5 Les journées où vous avez consommé de l'alcool, depuis le début de votre grossesse, combien d' s 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. D:

D D M M

M A A A A

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

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

Q1 recrutement, projet HERITAGE.

Annexe 2 : Définition opérationnelle des autres variables

Tableau I. Définition opérationnelle des autres variables

Définition conceptuelle	Type de variable	Définition opérationnelle
Age de la femme (années)	Continue	
Race	Catégorielle	0=Caucasienne 1=Noire 2=Asiatique 3=Autre
Niveau de scolarité	Catégorielle	0=Élémentaire 1=Secondaire 2=Études Post-secondaire (CEGEP) 3=Université 4=Autre
Nombre de partenaires sexuels au cours de la dernière année	Catégorielle binaire	0=1 partenaire 1= 2 partenaires ou plus
Tabagisme de plus de 100 cigarettes à vie	Catégorielle binaire	0=Non 1=Oui

Catégorie de référence : 0

Annexe 3 : Calculs d'efficacité vaccinale détectable (objectif 1)

Tableau II. Calculs d'efficacité vaccinale maximale détectable (objectif 1)

	Total N=834 (59 vaccinées, 775 non vaccinées)		Total N=1099* (77 vaccinées, 1022 non vaccinées)	
	Puissance 80% EV %	Puissance 90% EV %	Puissance 80% EV %	Puissance 90% EV %
Prévalence VPH-6, 11, 16 et 18 des non vaccinées				
9%	95.37	98.55	87.46	91.95
10%	92.18	95.90	84.34	89.07
15%	79.99	85.03	72.59	78.05
20%	72.04	77.47	65.20	70.78
25%	66.51	72.04	60.14	65.69
30%	62.49	68.02	56.51	61.97

* Échantillon total prévu dans la cohorte d'ici la fin du recrutement

EV : Efficacité vaccinale détectable

Alpha= 5%

Logiciel STATA 13.1

Annexe 4 : Calculs de rapport de cotes (RC) minimal détectable (objectif 2)

Tableau III. Calculs de rapport de cotes (RC) minimal détectable (objectif 2)

	Total N=775 (156 non vaccinées période 1, 619 non vaccinées période 2)		Total N=1022* 156 non vaccinées période 1, 866 non vaccinées période 2)	
	Puissance 80% RC	Puissance 90% RC	Puissance 80% RC	Puissance 90% RC
Prévalence VPH-6, 11, 16 et 18 des non vaccinées période 1 (2010-2012)				
10%	0.37	0.29	0.39	0.31
15%	0.45	0.38	0.47	0.40
20%	0.50	0.44	0.52	0.45
25%	0.54	0.48	0.55	0.49
30%	0.56	0.51	0.57	0.52
35%	0.58	0.53	0.59	0.54

* Nombre total de femmes non vaccinées prévu dans la cohorte d'ici la fin du recrutement

Période 1 : 2010-2012

Période 2 : 2015-2016

RC : Rapport de cotes

Alpha= 5%

Logiciel STATA 13.1

Annexe 5 : Calculs de taille d'échantillon avec hypothèse nulle de l'efficacité vaccinale (EV) $\leq 75\%$, $\leq 50\%$ et $\leq 25\%$

Tableau IV. Calcul de taille d'échantillon avec hypothèse nulle de l'efficacité vaccinale
EV $\leq 75\%$, $\leq 50\%$ et $\leq 25\%$

Prévalence VPH-6, 11, 16 et 18 des non vaccinées	Hypothèse nulle EV $\leq 75\%$	Hypothèse nulle EV $\leq 50\%$	Hypothèse nulle EV $\leq 25\%$
9%	1661	4486	20704
10%	1492	4041	18773
15%	986	2750	13016
20%	734	2106	10185
25%	585	1725	8534
30%	486	1478	7480

Taille d'échantillon total requise pour être capable de détecter une EV supérieure à 75%, 50% et 25%.

Paramètres : Alpha= 5%, beta=0.20%, ratio vaccinés/non vaccinés : 0.076.

Logiciel Stata 13.1

Annexe 6 : Modèle conceptuel de l'objectif 1

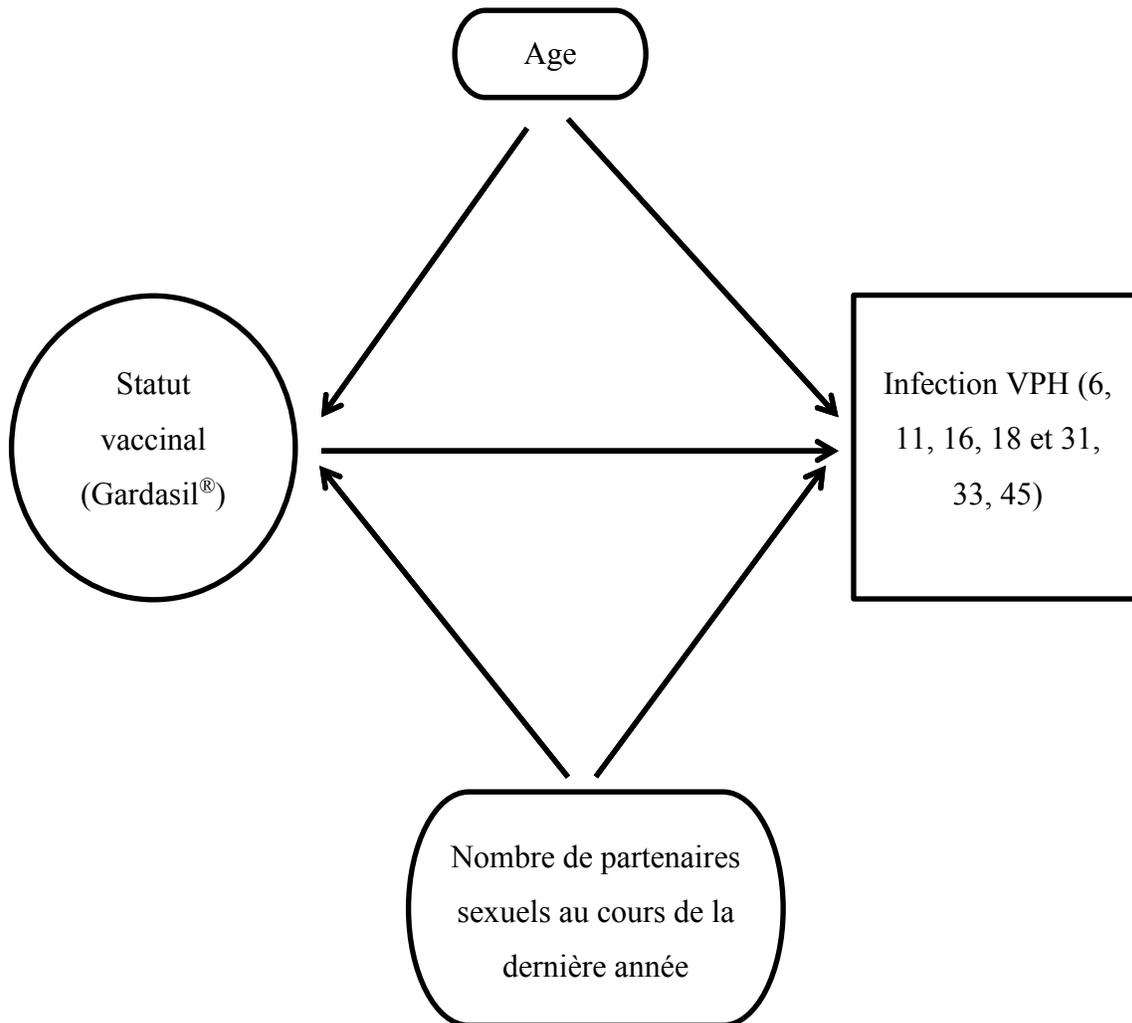


Figure 1. Modèle conceptuel de l'objectif 1

Annexe 7 : Modèle conceptuel de l'objectif 2

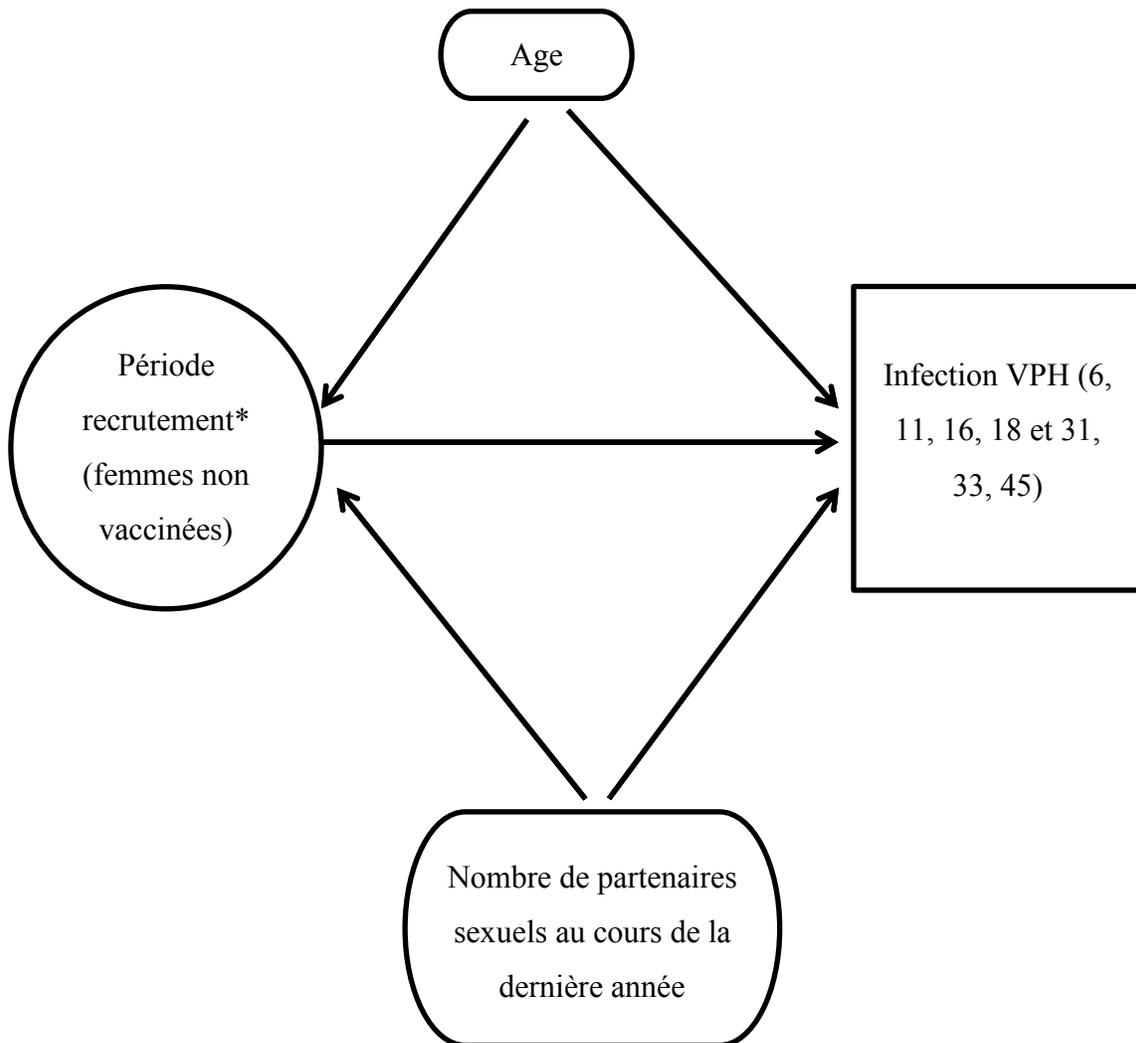


Figure 2. Modèle conceptuel de l'objectif 2

* Deux périodes : 2010-2012 et 2015-2016