



National Collaborating Centre
for Infectious Diseases

Centre de collaboration nationale
des maladies infectieuses

La Note mauve

Vaccination contre le VPH : compréhension des conséquences de la maladie causée par le VPH

Brenna D. Shearer, Ph.D.

*Canadian Network on HPV Prevention,
International Centre for Infectious Diseases,
Winnipeg (Manitoba)*

Contexte : fardeau des maladies associées au VPH

L'infection à virus du papillome humain (VPH) est à l'origine de plusieurs types de cancer, de verrues génitales et de la papillomatose respiratoire récurrente. L'infection à VPH est l'une des infections transmissibles sexuellement les plus courantes, plus de 70 % des hommes et des femmes sexuellement actifs étant infectés au moins une fois au cours de leur vie¹⁻³. L'infection par les types de VPH oncogènes persistant pendant plusieurs années augmente le risque de cancer^{4,5}. L'infection à VPH cause presque tous les cas de cancer du col de l'utérus et est aussi associée aux cancers de l'anus, de l'oropharynx, du pénis, du vagin et de la vulve^{6,7}. La présence de l'ADN du VPH dans les cellules tumorales a été observée dans certains cancers de la cavité buccale, de l'œsophage, de la prostate et du sein. Toutefois, il y a très peu de données moléculaires et épidémiologiques qui démontrent un rapport de causalité avec des cancers autres que du col de l'utérus^{6,8-16}. Les deux vaccins prophylactiques contre le VPH qui sont sur le marché devraient réduire l'incidence du cancer du col de l'utérus et la mortalité par ce cancer chez les femmes, ainsi que l'incidence d'une vaste gamme de lésions précancéreuses, de cancers envahissants et de troubles connexes tant chez les hommes que chez les femmes^{3,17-21}.

Plus de 40 types de VPH infectent la région génitale et sont transmis sexuellement; seuls environ 20 types sont associés au cancer envahissant du col de l'utérus²². Environ 70 % de tous les cancers du col

Points clés

- L'infection à virus du papillome humain (VPH) est l'une des infections transmissibles sexuellement les plus courantes.
- Les types de VPH oncogènes à haut risque 16 et 18 sont associés à environ 70 % de tous les cancers du col de l'utérus. Les types de VPH oncogènes 31, 33, 35, 45, 52 et 58 sont responsables de 20 % des cancers du col de l'utérus. L'infection par les types de VPH oncogènes est aussi associée aux cancers de l'anus, de l'oropharynx, du pénis, du vagin et de la vulve.
- Les types de VPH non oncogènes à faible risque 6 et 11 sont responsables de 90 % des verrues anogénitales.
- Deux vaccins contre le VPH sont approuvés au Canada, soit Cervarix^{MC} (GlaxoSmithKline) et Gardasil[®] (Merck). Les deux vaccins confèrent une protection contre les types de VPH 16 et 18, mais Gardasil confère aussi une protection contre les types de VPH 6 et 11.
- Les essais cliniques ont démontré que les deux vaccins contre le VPH étaient très efficaces (efficacité vaccinale de 95 à 100 %) contre les lésions cervicales précancéreuses. Toutefois, on ne connaît pas pour l'instant le degré de protection à long terme que confèrent les vaccins.
- L'effet indésirable associé aux vaccins contre le VPH le plus souvent signalé au Canada est la douleur au point d'injection.
- Au Canada, toutes les provinces et tous les territoires ont mis en place des programmes publics de vaccination contre le VPH. Toutefois, les taux de vaccination contre le VPH varient d'une province à l'autre, allant d'environ 50 % en Alberta et au Manitoba à environ 85 % à Terre-Neuve, en Nouvelle-Écosse et au Québec.
- La vaccination contre le VPH pourrait réduire de façon significative l'incidence du cancer du col de l'utérus, mais comme le vaccin ne confère une protection que contre 70 % des cancers du col de l'utérus, parce qu'il agit seulement sur certains types de VPH, et comme toutes les filles ne sont pas vaccinées, il faut avoir les ressources nécessaires pour pouvoir continuer d'offrir le test de Papanicolaou et assurer l'accès à ce test.
- L'Île-du-Prince-Édouard, le Nouveau-Brunswick et le Québec examinent actuellement la possibilité d'étendre aux garçons le programme public de vaccination contre le VPH.

de l'utérus, de 41 à 67 % des lésions cervicales de haut grade et de 16 à 32 % des lésions cervicales de bas grade sont causés par les types de VPH 16 et 18, qui sont les deux types de VPH oncogènes à haut risque contre lesquels le vaccin confère une protection^{3, 6}. À l'échelle mondiale, les types oncogènes les plus courants après les types de VPH 16 et 18 sont les types 31, 33, 35, 45, 52 et 58, qui sont responsables de 20 % des cancers du col de l'utérus^{23, 24}. Deux types de VPH non oncogènes à faible risque, soit les types 6 et 11, sont responsables de 90 % des verrues génitales et de la plupart des cas de papillomatose respiratoire récurrente^{18, 25, 26}.

En ce qui concerne les cancers autres que du col de l'utérus, le fardeau de la maladie causée par le VPH est considérable et à peu près aussi important chez les hommes que chez les femmes. Une forte proportion des cancers autres que du col de l'utérus associés au VPH touche l'oropharynx, ces cancers étant au sixième rang des cancers les plus courants dans le monde^{6, 27}. Au Canada, plus de 50 % des carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx sont associés au VPH 16²⁸. L'histoire naturelle de ces cancers et la réponse au traitement diffèrent de celles des cancers de l'oropharynx qui ne sont pas associés au VPH. Les données probantes émergentes sur les cancers de l'oropharynx, surtout ceux des amygdales et du pharynx postérieur, démontrent que le pronostic des cancers positifs pour le VPH est meilleur que celui des cancers négatifs pour le VPH²⁹⁻³². Comme le VPH se transmet par voie sexuelle, on a déterminé que les relations sexuelles orales étaient, comme l'usage du tabac et la consommation d'alcool^{33, 34}, un facteur de risque de cancer de la tête et du cou. Les VPH 16 et 18 sont aussi liés au cancer de l'anus et l'incidence de ce type de cancer a augmenté tant chez les hommes que chez les femmes au cours des cinquante dernières années⁶. L'incidence du cancer de l'anus est faible dans la population générale, mais est élevée chez les hommes qui ont des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH) et chez les hommes et les femmes qui sont infectés par le VIH^{6, 35}.

Chaque année en Amérique du Nord, environ 1 % des personnes sexuellement actives présentent des verrues anogénitales³⁶. Les verrues anogénitales, comme toute infection à VPH, sont très contagieuses; des verrues anogénitales se forment chez 65 % des personnes qui ont eu des relations sexuelles avec un partenaire infecté¹⁸. La prévalence

des verrues anogénitales est en hausse tant chez les hommes que chez les femmes, surtout en raison des changements du comportement sexuel^{36, 37}. Au Manitoba, la fréquence des verrues anogénitales a augmenté au cours d'une période de 20 ans, et leur incidence et leur prévalence sont toutes deux plus élevées chez les hommes que chez les femmes¹⁷. La recherche confirme que globalement, les verrues anogénitales sont un fardeau pour les personnes chez qui elles sont diagnostiquées et qu'elles représentent un fardeau considérable pour les budgets des traitements et des soins de santé³⁷⁻⁴⁰.

La papillomatose respiratoire récurrente (PRR) est une maladie respiratoire rare tant chez les enfants que chez les adultes. La papillomatose respiratoire juvénile récurrente, qui touche les conduits aériens des nourrissons et des jeunes enfants, est causée par la transmission du VPH de la mère à l'enfant pendant l'accouchement^{18, 26}. Chez les adultes, la PRR peut être causée par la réactivation d'une infection à VPH latente ou par une nouvelle infection transmise par contact sexuel oral⁴¹. Les symptômes de PRR comprennent voix rauque, troubles de la déglutition et difficultés respiratoires⁴². Le traitement comprend des chirurgies itératives pour l'excision des lésions qui obstruent les conduits aériens et les voies respiratoires supérieures²⁶. Il y a deux pics d'incidence de la PRR, soit à un âge moyen de 4 ans et entre 20 et 30 ans¹⁸. La prévalence de la PRR est de 1,7 à 2,6 cas pour 100 000 enfants aux États-Unis et de 1,11 cas pour 100 000 enfants au Canada^{26, 42}. Chez les adultes, l'incidence de la PRR est de 1,8 cas pour 100 000 personnes aux États-Unis⁴³.

Vaccins contre le VPH

Deux vaccins contre le VPH sont approuvés au Canada, soit Cervarix^{MC} (GlaxoSmithKline) et Gardasil[®] (Merck). Cervarix et Gardasil contiennent des pseudo-particules virales non infectieuses qui simulent une infection par le VPH^{44, 45}. Les pseudo-particules virales sont préparées à partir des protéines de surface de certains types de VPH. Comme les vaccins ne contiennent pas d'ADN viral, ils ne peuvent pas causer d'infection^{44, 46-49}. Les deux vaccins contiennent des pseudo-particules virales des types de VPH 16 et 18 et Gardasil contient aussi des pseudo-particules virales des types de VPH 6 et 11⁴⁷.

Les deux vaccins contiennent un adjuvant différent. Cervarix contient un adjuvant exclusif composé d'hydroxyde d'aluminium et de lipide monophosphorylé A 3-désacylé (AS04)^{47, 50}. Gardasil contient un adjuvant standard, soit le sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (SHAA)^{48, 50}. Les deux vaccins doivent être injectés trois fois pendant une période de six mois et au moins un mois doit séparer les deux premières doses⁵¹. L'efficacité de deux plutôt que de trois injections des vaccins contre le VPH est actuellement à l'étude⁵².

Des essais cliniques multinationaux ont démontré la forte immunogénicité, l'efficacité et l'innocuité^{45, 47, 53-83} de Gardasil pendant jusqu'à cinq ans^{62, 81} et de Cervarix pendant jusqu'à 7,3 ans^{55, 56, 82}. Au Canada, Cervarix est approuvé pour la prévention des lésions cervicales précancéreuses et du cancer du col de l'utérus chez les jeunes filles et femmes de 10 à 26 ans^{49, 84}. Gardasil est approuvé pour la prévention du cancer du col de l'utérus, des cancers de la vulve et du vagin, des lésions précancéreuses et des verrues génitales chez les jeunes filles et femmes de 9 à 45 ans^{48, 85, 69}. Gardasil est aussi approuvé pour la prévention des lésions anales précancéreuses, du cancer de l'anus et des verrues génitales chez les personnes des deux sexes de 9 à 26 ans⁶⁷.

Essais cliniques sur les vaccins contre le VPH

Les critères d'évaluation de l'efficacité des essais cliniques sur Cervarix et Gardasil étaient les lésions intraépithéliales cervicales et l'adénocarcinome *in situ*, qui sont les précurseurs immédiats du cancer envahissant et sont considérés, des points de vue éthique et biologique, comme des critères de substitution acceptables pour la mesure de l'efficacité contre le cancer du col de l'utérus^{63, 86, 87}. Les femmes chez qui il y avait des signes d'infection à VPH antérieure n'ont pas été exclues des essais afin de permettre la généralisabilité des résultats. Outre ces essais cliniques sur le cancer du col de l'utérus, Merck a mené des essais cliniques pour déterminer si le vaccin était efficace contre les lésions vulvaires, vaginales et anales chez la femme, les lésions péniennes et anales chez l'homme et les verrues génitales chez l'homme et chez la femme.

Les essais cliniques comportent quatre phases séquentielles⁸⁸. Les essais cliniques de phase I sont des études préliminaires sur un traitement médical

qui est évalué pour la première fois chez des sujets humains⁸⁹. Ils sont menés auprès d'un petit nombre de sujets, en général de 10 à 80, et tous reçoivent le traitement à l'étude⁸⁸. Les essais cliniques de phase II ont pour objet de comparer un traitement médical à l'absence de traitement ou au traitement habituel actuel, et visent à déterminer l'efficacité du traitement et à en affiner la posologie (soit la dose et la fréquence d'administration)^{87, 88}. Ces essais peuvent ou non être randomisés et comporter des groupes témoins, et sont menés auprès d'entre 50 et 200 personnes⁸⁸.

Les essais cliniques de phase III sont menés auprès de centaines ou de milliers de sujets qui sont répartis au hasard entre divers groupes pour recevoir un placebo, le traitement habituel ou le traitement à l'étude^{88, 89}. Ces essais sont souvent à double insu, c'est-à-dire que ni les sujets ni les chercheurs ne savent de quel groupe de traitement les patients font partie. Les essais cliniques de phase III ont pour objet d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du traitement à l'étude en vue de le faire approuver pour administration courante^{88, 89}. Les essais cliniques de phase IV sont des études post-commercialisation dont l'objet est de déterminer l'effet du traitement dans une plus vaste tranche de la population générale et de recueillir des données à long terme sur l'innocuité, les effets secondaires, le rapport coût-efficacité et, parfois, de nouvelles utilisations du traitement⁸⁸.

Efficacité

La capacité des deux vaccins contre le VPH de prévenir les infections à VPH 16 et 18 incidentes et persistantes a été évaluée selon divers critères cliniques^{90, 91}. Tous les essais sur l'efficacité clinique étaient randomisés et à l'insu. Les essais de phase II et III sur Cervarix et Gardasil ont démontré que leur efficacité vaccinale (EV) était de 95 à 100 % (voir tableau 1). Les essais cliniques de phase II et III sur Cervarix ont montré que son EV était de 95,3 à 100 % contre les lésions cervicales précancéreuses et les infections persistantes à VPH 16 et 18^{47, 53-60, 81, 92}. Les essais cliniques de phase II et III sur Gardasil ont démontré que son EV était de 95,8 à 100 % contre les lésions précancéreuses cervicales, vulvaires et vaginales incidentes et persistantes associées au VPH 6, de 90 à 100 % contre les verrues génitales associées aux VPH 6 et 11 chez les hommes et les femmes, de 100 % contre les lésions précancéreuses péniennes, périanales et périnéales chez les hommes

et de 77,5 % contre les néoplasies intraépithéliales anales et le cancer de l'anus associés aux VPH 6, 11, 16 et 18 chez les HSH^{47, 61-68, 71-74, 81, 92}.

En raison des différences entre les essais cliniques sur les deux vaccins contre le VPH – pour ce qui est des adjuvants, des plans, de l'âge des sujets, des critères d'inclusion et d'exclusion relatifs au nombre de partenaires sexuels à vie, du moment où on a commencé à dénombrer les cas aux fins de l'analyse, des critères évalués, des tests utilisés pour la mesure des résultats et de l'analyse statistique sur la cohorte de femmes qui au départ n'avait jamais reçu le type de vaccin contre le VPH (ADN et sérologie)^{44, 81, 91} –, il est difficile de faire des comparaisons directes entre les résultats obtenus.

Une récente analyse de toutes les données des études cliniques a démontré qu'en plus d'avoir conféré une protection contre les types de VPH qu'ils contiennent, les deux vaccins contre le VPH avaient conféré une certaine protection croisée contre d'autres types de VPH^{45, 90, 91, 93}. Toutefois,

comme la protection croisée contre les types de VPH autres que ceux que contiennent les vaccins n'a pas été la même au cours de tous les essais, la durée et l'efficacité véritable de la protection croisée demeurent inconnues⁹³.

Immunogénicité

Administrés trois fois au cours d'une période de six mois, les deux vaccins déclenchent une réaction immunitaire qui est beaucoup plus importante que celle observée après une infection naturelle par les VPH 16 et 18⁴⁶. Les données sur l'immunogénicité sont encourageantes, mais en l'absence de mesure établie de l'immunité ou de titres seuils d'anticorps permettant de définir des corrélats de protection pour les vaccins contre le VPH, il est difficile d'interpréter les données ou d'en prévoir la portée clinique^{81, 93-95}. Au cours des essais cliniques, les taux de séroconversion et d'anticorps neutralisants sériques étaient élevés après l'administration des trois doses, mais on ne pourra déterminer la durée de la protection que par la surveillance à long terme

Tableau 1. Données des essais cliniques sur l'efficacité des vaccins contre le VPH

Vaccin	Essai clinique	Population	Suivi	Critère d'évaluation des essais cliniques randomisés ^c	Efficacité vaccinale ^{c,d}	Références
Cervarix ^a	Phase II	1 113 femmes de 15 à 25 ans	Jusqu'à 6,4 ans	CIN ^e grade 1-3	95,3 % (IC de 95 % de 87,4 à 98,7) à 100 % (IC de 95 % de 51,3 à 100,0)	53-55
	Phase III	18 644 femmes de 15 à 25 ans	4 ans	CIN grade 2+, AIS ^f , cancer du col de l'utérus	92,9 % (IC de 96 % de 79,9 à 98,3; p < 0,0001) à 98,1 % (IC de 96 % de 88,4 à 100,0; p < 0,001)	57-59
	Phase II	1 040 femmes de 20 à 25 ans	2 ans	CIN grade 1-3 Infection persistante	82,5 % (IC de 95,5 % de 59,8 à 93,6; p < 0,0001) à 100 % (IC de 95,5 % de 11,2 à 100,0; p < 0,0001), 100 % (IC de 95,5 % de 71,3 à 100,0; p < 0,0001), infection persistante	60
Gardasil ^b	Phase II	1 158 femmes de 16 à 24 ans	5 ans	Lésions intraépithéliales cervicales, vulvaires et vaginales grade 1-3; cancer du col de l'utérus, de la vulve et du vagin; verrues	95,8 % (IC de 95 % de 83,8 à 99,5)	61,62
	Phase II/III	20 583 femmes de 16 à 26 ans	3 ans	CIN grade 2+, AIS, cancer du col de l'utérus	99 % (IC de 95 % de 93 à 100)	63
	Phase II/III	18 174 femmes de 16 à 26 ans	Jusqu'à 6 ans	Lésions intraépithéliales vulvaires et vaginales grade 2-3	100 % (IC de 95 % de 72 à 100)	64
	Phase III	5 455 femmes de 16 à 24 ans	4 ans	Lésions intraépithéliales cervicales, vulvaires et vaginales grade 1-3; cancer du col de l'utérus, de la vulve et du vagin; verrues	100 % (IC de 95 % de 94 à 100)	65
	Phase III	17 622 femmes de 16 à 24 ans	42 mois	Lésions intraépithéliales cervicales, vulvaires (LIVu) et vaginales (LIVa) grade 1-3 Condylome	96 % (IC de 95 % de 91 à 98), CIN grade 1+ 100 % (IC de 95 % de 74 à 100), LIVu grade 1+ 100 % (IC de 95 % de 64 à 100), LIVa grade 1+ 99 % (IC de 95 % de 96 à 100), condylome	66
	Phase III	4 065 hommes de 16 à 26 ans	36 mois	Lésions génitales externes Lésions intraépithéliales péniennes, périanales et périnéales (LIP) et cancer	90 % (IC de 95 % de 69 à 98), lésions génitales externes 100 % (IC de 95 % de < 0 à 100) LIP grade 1+	47, 67, 68
	Phase III	3 819 femmes de 24 à 45 ans	4 ans	Infection persistante, lésions cervicales grade 1-3, lésions génitales externes (condylome, lésions vaginales et vulvaires de grade 2-3)	88,7 % (IC de 95 % de 78 à 95), globalement	69, 70
	Phase III	598 HSH de 16 à 26 ans	2,5 ans	Néoplasies intraépithéliales anales grade 1-3 et cancer Lésions intraépithéliales anales de haut grade (2+)	77,5 % (IC de 95 % de 39,6 à 93,3) 74,9 % (IC de 95 % de 8,8 à 95,4)	67, 71-74

a. Vaccin contre les types de VPH 16 et 18

b. Vaccin contre les types de VPH 16, 18, 6 et 11.

c. Efficacité vaccinale contre l'infection incidente et persistante associée aux types de VPH que contiennent les vaccins

d. Selon l'analyse statistique de la population per protocole, qui comprenait des sujets séronégatifs pour les types de VPH que contiennent les vaccins et ADN négatifs au début de l'étude et un mois après la dernière des trois doses du vaccin et qui avaient reçu les trois doses du vaccin selon le schéma prévu

e. CIN – néoplasie intraépithéliale cervicale

f. AIS – adénocarcinome *in situ*.

des cas de maladie survenant chez les personnes vaccinées^{81, 93, 95}. L'efficacité à long terme des vaccins est une importante inconnue pour la détermination de la nécessité d'une immunisation de rappel, surtout parce que l'immunisation est recommandée avant les premiers rapports sexuels et que la diminution de la protection peut ne pas être manifeste avant de nombreuses années⁸¹.

Innocuité

L'effet indésirable associé aux vaccins contre le VPH le plus souvent signalé au Canada est la douleur au point d'injection, ce qui est conforme aux constatations faites au cours des essais cliniques². En outre, 22 cas d'hospitalisation et un décès ont été signalés, mais on n'a pas établi que le vaccin était la cause directe du décès^{2, 96}. En Australie, les 269 680 doses de Gardasil administrées en 2007 ont causé sept réactions allergiques sans séquelles graves, ce qui représente un taux de 2,6 réactions pour 100 000 doses⁹⁷. Aux États-Unis, les 7 millions de doses de Gardasil administrées en 2007 ont causé 2 531 effets indésirables, ce qui représente un taux de près de 0,1 effet indésirable pour 100 000^{96, 98}; l'Organisation mondiale de la santé considère comme très rares les effets indésirables survenant dans moins d'un cas sur 10 000⁹⁷⁻⁹⁹.

Programmes provinciaux de vaccination contre le VPH

Au Canada, toutes les provinces et tous les territoires ont mis en place des programmes publics de vaccination contre le VPH afin de réduire le risque de cancer du col de l'utérus². Dans chaque province et territoire, au moins une cohorte scolaire de jeunes filles a accès à un programme public de vaccination contre le VPH en milieu scolaire. Dans certaines provinces, la vaccination est offerte à une plus vaste population de jeunes femmes en dehors du milieu scolaire^{100, 101}. Les taux de vaccination contre le VPH varient beaucoup d'une province à l'autre, allant d'environ 50 % en Alberta et au Manitoba à environ 85 % à Terre-Neuve, en Nouvelle-Écosse et au Québec. Le tableau 2 présente les données sur les programmes de vaccination contre le VPH et les taux de couverture dans les provinces et territoires^{100, 101} (communications personnelles du D^r E. Kliewer, épidémiologiste, ActionCancerManitoba, 29 avril 2010, et du D^r M. Steben, médecin-conseil, Institut national de santé publique du Québec, 25 juillet 2011).

En plus d'offrir le schéma de vaccination régulier contre la VPH (trois doses en six mois), le gouvernement du Québec a mis en place un programme de vaccination pour les filles à compter de la quatrième année : les deux premières doses sont administrées en quatrième année et la troisième est administrée en neuvième année¹⁰². Le gouvernement du Québec a supposé que cette stratégie de vaccination allait conférer une protection comparable au schéma recommandé de trois doses en six mois, mais qu'en administrant la troisième dose plus tard (soit en neuvième année), la protection allait être optimale au moment des premiers rapports sexuels¹⁰² (communication personnelle du D^r M. Steben, 11 mai 2011).

C'est le Québec qui a le plus important programme de vaccination contre le VPH, tandis qu'au Manitoba, en Nouvelle-Écosse, au Nunavut, en Ontario et à l'Île-du-Prince-Édouard, le programme n'est offert qu'à une seule cohorte de filles. Il n'y a pas de rapport entre l'incidence du cancer du col de l'utérus et les programmes de vaccination contre le VPH offerts dans chaque province et territoire¹⁰³. Les limites relatives aux ententes de partage des données et à l'infrastructure d'évaluation des programmes de vaccination contre le VPH nuisent à la déclaration des taux de couverture dans certaines provinces et certains territoires¹⁰¹.

Répercussions de la vaccination contre le VPH sur le dépistage du cancer du col de l'utérus

Le dépistage au moyen du test de Papanicolaou des lésions précancéreuses et cancéreuses dans la portion intra-vaginale du col de l'utérus a significativement réduit l'incidence du cancer du col de l'utérus et la mortalité par ce cancer au cours des 30 dernières années¹⁰⁴. Le test de Papanicolaou est une stratégie de prévention secondaire dont l'efficacité est démontrée, mais il n'est pas effectué de façon régulière dans de vastes segments de la population¹⁰⁴. Il s'écoule entre 10 et 20 ans entre l'infection par le VPH et l'apparition de lésions précancéreuses et cancéreuses et 90 % des cas de lésions cervicales précancéreuses n'évoluent pas vers un cancer envahissant du col de l'utérus, la majorité des lésions de bas grade disparaissant d'elles-mêmes^{5, 105, 106}. Comme l'intervalle entre l'infection et le développement de lésions de haut grade est long, on peut, au moyen du test de Papanicolaou, dépister les anomalies du col de

l'utérus et amorcer un traitement précoce^{104, 107}. Toutefois, chez au moins 60 % des femmes atteintes de cancer envahissant du col de l'utérus, le test de Papanicolaou n'a pas été assez fréquent ou n'a jamais été effectué^{104, 107}. Le vaccin contre le VPH pourrait, en tant que stratégie de prévention primaire, jouer un rôle important dans la réduction de l'incidence du cancer du col de l'utérus, car il s'administre avant les premiers rapports sexuels et

l'exposition au VPH^{108, 109}. Comme le vaccin ne confère une protection que contre 70 % des cancers du col de l'utérus, parce qu'il agit seulement sur certains types de VPH, et comme toutes les filles ne sont pas vaccinées, il faut avoir les ressources nécessaires pour pouvoir continuer d'offrir le test de Papanicolaou pour le dépistage du cancer du col de l'utérus (stratégie de prévention secondaire)^{97, 109, 110}.

Tableau 2. Programme de vaccination dans les provinces et territoires^{100, 101}

Province	Année d'entrée en vigueur	Population vaccinée (filles)	Couverture (%)
Alberta	2008	5 ^e année Rattrapage en 9 ^e année de 2009 à 2012	50 à 60 ^{a,b}
Colombie-Britannique	2008	6 ^e et 9 ^e années	62 ^a
Manitoba	2008	6 ^e année	52 à 61 ^{a,b}
Nouveau-Brunswick	2008	7 ^e année Rattrapage en 8 ^e année en 2008 et 2009	-
Terre-Neuve	2007	6 ^e et 9 ^e années	85 ^{a,b}
Territoires du Nord-Ouest	2009	4 ^e année Rattrapage de la 9 ^e à la 12 ^e année de 2009 à 2014	-
Nouvelle-Écosse	2007	7 ^e année	85 ^{a,b}
Nunavut	2009	6 ^e année	-
Ontario	2007	8 ^e année	53 ^a
Île-du-Prince-Édouard	2007	6 ^e année	85 ^{a,b}
Québec	2008	Filles de 9 à 17 ans : programme prolongé jusqu'à l'été 2012 Programme en milieu scolaire : 4 ^e et 9 ^e années Rattrapage pour toutes les filles devant être vaccinées (9 à 17 ans)	81 à 86 ^{a,b,c}
Saskatchewan	2008	6 ^e année Rattrapage en 7 ^e année en 2008 et 2009	58 à 66 ^{a,b}
Yukon	2009	6 ^e année Rattrapage en 7 ^e et 8 ^e années	-

- a. Couverture d'immunisation contre le VPH pour la première année du programme (3 doses)
- b. Couverture d'immunisation contre le VPH pour la deuxième année du programme (3 doses)
- c. Couverture d'immunisation contre le VPH de 2 et 3 doses
- Information non disponible

Malgré la technologie de dépistage et les programmes de vaccination actuels, il demeure difficile d'atteindre les populations les plus exposées au cancer du col de l'utérus^{111, 112}. Il faut absolument faire le pont entre les stratégies de prévention

primaire et secondaire pour réduire le fardeau associé à la maladie causée par le VPH^{110, 113}. Il faut notamment déterminer la dynamique qui existe entre les programmes de vaccination et les programmes de dépistage continus, allonger

l'intervalle entre les tests de dépistage et élaborer des stratégies pour maintenir et accroître les taux de vaccination et de dépistage dans les milieux où on a peu de ressources^{109, 112, 114, 115}. Il faut aussi se pencher sur les obstacles pratiques à la vaccination exigeant l'administration de trois doses chez les jeunes, le problème que continue de poser le ciblage des populations difficiles à atteindre et l'extension aux hommes des programmes de vaccination^{3, 110, 113, 115}.

Pour que leurs rôles soient complémentaires, la prévention primaire par la vaccination contre le VPH et la prévention secondaire par le dépistage du cancer du col de l'utérus doivent être adoptées par une forte proportion de la population. Selon les études de modélisation sur les effets de la vaccination contre le VPH sur les taux de cancer du col de l'utérus, la vaccination contre le VPH de 90 % des jeunes femmes avant les premiers rapports sexuels produirait une réduction de 91 % de la seule incidence du cancer du col de l'utérus causé par le VPH de type 16¹¹⁶. Comme de 16 à 32 % des lésions de bas grade et de 41 à 67 % des lésions de haut grade sont positives pour les VPH 16 et 18^{3, 6}, on a avancé que la vaccination permettrait une prise en charge moins énergique de ces lésions et donc une réduction des coûts à venir des soins de santé¹⁰⁹. Selon les données actuelles sur la distribution des types de VPH chez les femmes de 18 à 23 ans inscrites aux essais cliniques sur les vaccins, il ne convient pas de procéder au dépistage du cancer du col de l'utérus en plus bas âge ni de modifier l'intervalle entre les tests de dépistage¹¹⁷. Selon les études de modélisation sur les effets de la vaccination sur les pratiques de dépistage et l'incidence du cancer du col de l'utérus à venir, il est peu probable que la réduction du dépistage du cancer du col de l'utérus par suite de la vaccination entraîne une augmentation de l'incidence du cancer du col de l'utérus¹¹⁸.

Effet de la vaccination sur la maladie causée par le VPH

L'Australie a été le premier pays à signaler qu'il y avait une forte corrélation entre la vaccination contre le VPH par Gardasil (VPH 16, 18, 6, 11) et une réduction de l'incidence des maladies associées au VPH^{119, 120, 121}. Après le lancement du vaccin contre le VPH, il y a eu une réduction significative du nombre de cas de verrues génitales, soit de 11,7 % de 2004 à

2007 à 4,8 % de 2007 à 2009 (59 %; IC de 95 % de 54 à 61; ptendance < 0,0001) chez les femmes de 26 ans et moins¹²⁰. Au cours des deux années de l'étude, les auteurs ont aussi observé une réduction significative du nombre de cas de verrues génitales, soit de 17,3 % à 10,5 % (39 %; IC de 95 % de 33 à 46; ptendance < 0,0001) chez les hommes hétérosexuels de 12 à 26 ans¹²⁰. Les auteurs ont conclu que la réduction de l'incidence des maladies associées aux VPH 6 et 11 dans la cohorte de femmes vaccinées avait réduit l'exposition des jeunes hommes à ces types de VPH^{120, 121}.

Une autre étude a été menée en Australie pour évaluer les effets de la vaccination contre le VPH sur l'incidence des anomalies cervicales trois ans après la vaccination¹²². L'administration du vaccin quadrivalent à toutes les filles ou femmes de 12 à 26 ans a produit une réduction de 0,38 % (IC de 95 % de 0,61 à 0,16) de l'incidence des anomalies cervicales, de la néoplasie intraépithéliale cervicale de grade 2 ou plus et de l'adénocarcinome *in situ* chez les sujets de sexe féminin de moins de 18 ans.

Au cours d'une récente étude de modélisation, on a utilisé l'infection à VPH plutôt que le précancer ou le cancer comme critère d'évaluation des effets de la vaccination. Cette étude prévoit que 50 ans après le début de la vaccination des filles de 12 ans, il y aura une réduction de 61 % de la prévalence de l'infection à VPH 16, de 92 % de la prévalence de l'infection à VPH 18 et de 100 % de la prévalence de l'infection à VPH 6/11¹²³. Les hypothèses du modèle sont notamment une couverture de la vaccination d'au moins 70 %, une efficacité vaccinale de 99 % et une protection vaccinale pendant 20 ans.

Vaccination des garçons

L'infection à VPH est très inquiétante tant du point de vue du fardeau de la maladie chez les hommes¹²⁴ que de celui du risque de transmission aux femmes³. Les types de VPH oncogènes sont étroitement associés aux cancers et aux dysplasies du tractus anogénital de haut grade, y compris de l'anus et du pénis, et sont aussi associés à une certaine proportion des cancers de l'oropharynx. Le comportement sexuel des hommes et leur rôle dans la transmission du VPH aux femmes contribuent au fardeau de la maladie chez les femmes^{124, 125}. Par ailleurs, l'immunité collective des hommes hétérosexuels découlant des programmes de

vaccination qui ne s'adressent qu'aux filles ne protège pas les HSH^{35, 126}. Les facteurs de risque d'infection à VPH chez les hommes sont le nombre de partenaires sexuels à vie et l'état immunitaire, en particulier l'état sérologique en ce qui a trait au VIH. On a aussi montré que la circoncision réduisait le risque de transmission sexuelle du VPH et d'infection du pénis^{7, 125, 127-133}.

Au Canada, le fardeau de la maladie associé aux verrues anogénitales est important et celles-ci sont très coûteuses pour le système de santé¹³⁴. Au Manitoba, de 1984 à 2004, l'incidence des verrues anogénitales a été plus élevée chez les hommes que chez les femmes : en 2004, leur prévalence était de 165,2 pour 100 000 chez les hommes et de 128,4 pour 100 000 chez les femmes¹⁷. En Colombie-Britannique, de 1999 à 2006, l'incidence globale des verrues anogénitales a aussi été plus élevée chez les hommes que chez les femmes, soit de 1,31 pour 1000 chez les hommes et de 1,21 pour 1000 chez les femmes⁴⁰.

À l'échelle mondiale, l'incidence de la maladie causée par le VPH chez les HSH augmente rapidement^{35, 127, 135}. On estime que jusqu'à 95 % des HSH qui sont séropositifs pour le VIH sont aussi porteurs d'une infection à VPH anale et que le risque de cancer de l'anus est nettement plus grand chez eux que dans la population générale^{127, 136, 137}. Au cours d'une étude clinique multicentrique internationale sur la vaccination contre le VPH, la prévalence de l'infection à VPH a été plus élevée chez les HSH que chez les hommes hétérosexuels : au moment de leur inscription à l'étude, 30 % des HSH étaient infectés par le VPH 6, 11, 16 ou 18, par rapport à 8 % des hommes hétérosexuels¹²⁷.

La modélisation des stratégies de vaccination des garçons de 12 ans prévoit d'ici 2050 une réduction de l'incidence de l'infection à VPH 16 de 88 à 94 % chez les femmes et de 68 à 82 % chez les hommes¹²⁵. Il semble aussi que la vaccination des garçons réduise de 22 à 27 % l'incidence des cancers associés au VPH chez les hommes. Par conséquent, les études de modélisation qui prévoient la participation des garçons à un programme de vaccination contre le VPH démontrent qu'elle produit plus d'avantages sanitaires et économiques que quand les programmes de vaccination ne s'adressent qu'aux filles^{125, 138, 139}.

Les avantages, du point de vue de la santé de la population, de l'extension aux jeunes hommes de la vaccination contre le VPH suscite un débat. D'une part, si on parvenait à vacciner 100 % des jeunes femmes, on obtiendrait une immunité collective (soit le seuil d'immunité minimal à l'échelle de la population nécessaire pour stopper la transmission d'une maladie infectieuse et protéger l'ensemble de la population) et on réduirait aussi l'incidence de la maladie causée par le VPH chez les hommes³.

Toutefois, ce résultat n'a pas été démontré et on n'a pas obtenu de taux élevé de couverture vaccinale^{3, 140}. Le degré d'immunité collective et de protection contre la transmission du VPH chez les hommes et les femmes dépendent de la proportion des femmes qui sont vaccinées dans une population³. De plus, comme on l'a déjà vu, cette protection ne s'étend pas aux populations d'HSH^{35, 126}. D'autre part, la vaccination tant des jeunes hommes que des jeunes femmes pourrait aussi produire une immunité collective et réduire la transmission du VPH des hommes aux femmes³. Cette théorie de réduction de la transmission n'a pas non plus été prouvée, mais la vaccination sans distinction de sexe et les stratégies d'éducation pourraient aussi réduire le fardeau de la maladie causée par le VPH chez les HSH^{3, 140} et améliorer la couverture vaccinale globale¹⁴¹.

Gardasil est efficace contre les types de VPH 16, 18, 6 et 11 chez les garçons et les hommes de 16 à 26 ans (efficacité vaccinale de 90,4 %; IC de 95 % de 69,2 à 98,1)^{47, 67, 68, 77}. On a démontré que l'efficacité du vaccin contre le VPH pour la prévention des lésions génitales était de 92,4 % chez les hommes hétérosexuels et de 79,0 % chez les HSH⁶⁸.

L'efficacité du vaccin contre le VPH pour la prévention des néoplasies intraépithéliales anales de tous les grades dans une sous-population d'HSH a été de 77,5 % (IC de 95 % de 39,6 à 93,3)^{67, 71-74, 142}.

La vaccination contre le VPH pourrait réduire de façon significative l'incidence des infections anogénitales et des maladies associées au VPH et on pourrait en maximiser les bienfaits en vaccinant les garçons avant leurs premiers rapports sexuels^{68, 129, 143}. La vaccination des garçons pourrait améliorer l'immunité collective chez les femmes, réduire le fardeau des maladies anogénitales et orales associées au VPH tant chez les hétérosexuels que chez les HSH et rétablir l'équité en matière de santé en ce qui concerne la prévention des maladies causées par le VPH dans la population^{35, 135, 144, 145}.

Lacunes de la recherche et de la pratique

La vaccination des filles avant l'adolescence est systématiquement jugée intéressante dans le contexte des stratégies de dépistage actuelles, à condition que la protection vaccinale soit complète et dure toute la vie et que la couverture vaccinale soit vaste¹⁴⁶. On croit que la vaccination des filles avant les premiers rapports sexuels réduira de façon significative les taux d'incidence du cancer du col de l'utérus et les coûts des soins de santé^{50, 147-155}. Les études de modélisation fondées sur les données actuelles sur l'efficacité vaccinale, les coûts des vaccins et les taux de dépistage du cancer du col de l'utérus ont démontré l'utilité et le rapport coût-efficacité favorable de la vaccination actuelle contre le VPH¹⁴³. Des études coût-efficacité fondées sur les mêmes critères de modélisation n'ont pas montré qu'il était avantageux sur le plan de la santé de vacciner les femmes de plus de 30 ans qui subissent par la suite des tests de dépistage systématiques ou de vacciner les garçons¹⁴⁸. Toutefois, comme on reconnaît de plus en plus l'importance du fardeau des maladies associées au VPH, les stratégies qui ne prévoient que la vaccination des jeunes filles sont remises en question et leurs limites sont signalées. Les estimations des effets de la vaccination des garçons pourraient changer si la prévention de maladies autres que le cancer du col de l'utérus était ajoutée aux études de recherche et de modélisation^{138, 140, 152}. Pour mieux comprendre et évaluer les effets possibles de la vaccination contre le VPH dans la population, il faudra avoir de meilleures données sur l'incidence, la prévalence et les répercussions des maladies et cancers associés au VPH chez les hommes et les femmes afin de réviser les modèles coûts-avantages actuels^{146, 156}.

Le rapport coût-efficacité de la vaccination des garçons dépend de la couverture vaccinale des filles. En matière de vaccination des garçons, le scénario le plus favorable est celui de la faible couverture vaccinale des filles^{143, 156}. Au Canada, les programmes publics d'immunisation contre le VPH ne s'adressent actuellement pas aux garçons. Les modèles économiques de prévention du cancer de l'utérus indiquent que si la couverture vaccinale est élevée chez les filles, la vaccination des garçons ne présente pas un bon rapport coût-efficacité, car l'immunité collective finira par être obtenue¹⁵⁶. Toutefois, le degré d'incertitude de cette prévision est élevé et

rien ne garantit que l'immunité collective protégerait aussi les HSH et les populations homosexuelles. En outre, la vaccination des garçons a encore plus sa raison d'être quand on tient compte du fait qu'elle pourrait améliorer la protection contre l'infection à VPH et les maladies causées par le VPH chez les femmes.

De récentes affirmations d'autorités sanitaires et d'associations médicales encouragent l'extension aux garçons des programmes de vaccination contre le VPH. La Fédération des femmes médecins du Canada « encourage toutes les provinces et tous les territoires à étendre aux garçons les programmes de vaccination prophylactique contre le VPH en milieu scolaire, car c'est une étape essentielle de la prévention de l'infection à VPH et des maladies qui y sont associées »¹⁵⁷. L'Île-du-Prince-Édouard¹⁵⁸, le Nouveau-Brunswick¹⁵⁹ et le Québec (communication personnelle du D^r M. Steben, 25 juillet 2011) examinent actuellement la possibilité d'étendre aux garçons le programme public de vaccination contre le VPH.

Une vaste gamme de questions demeure en suspens au chapitre des lacunes de la recherche et des décisions relatives aux politiques en ce qui a trait à l'avenir des stratégies de prévention du VPH. Deux vaccins contre le VPH sont maintenant approuvés au Canada. Pour élaborer des lignes directrices nationales, il faudra tenir compte du vaccin à privilégier pour les programmes publics et les achats privés, de la gestion de l'interchangeabilité des vaccins, des résultats de la surveillance et de l'efficacité vaccinale à long terme¹⁶⁰. D'autres recherches devront être menées sur l'utilisation de vaccins quadrivalents contre le VPH chez les garçons pour déterminer le rapport coût-efficacité des vaccins et des résultats sur le plan de la santé et pour évaluer les questions d'équité de la vaccination liées aux stratégies d'expansion de la couverture vaccinale s'adressant aux populations à haut risque ou difficiles à atteindre^{138, 139, 146, 160}.

Conclusion

Le Canada a le capital humain, les connaissances et l'infrastructure nécessaires pour mener des recherches sur le VPH¹⁶⁰. On a besoin de financement pour la recherche scientifique fondamentale et la recherche épidémiologique, ainsi que de fonds d'exploitation dédiés aux stratégies

d'évaluation de la prévention primaire et à l'infrastructure de surveillance¹⁶⁰⁻¹⁶⁶. Compte tenu de l'important fardeau que représente la maladie causée par le VPH dans les deux sexes, la transmission et l'histoire naturelle de cette maladie, la vaccination et la recherche devraient être envisagées d'un point de vue populationnel et les politiques en matière de santé devraient être revues en conséquence^{135, 163-167}. Le vaccin contre le VPH pourrait réduire de façon significative l'incidence des lésions précancéreuses et du cancer de l'anus, du col de l'utérus, de la bouche, du vagin et de la vulve, ainsi que des verrues génitales tant chez les hommes que chez les femmes. Comme le vaccin contre le VPH est approuvé pour la prévention de quatre types de cancer – et de leurs lésions précurseurs – associés aux VPH 16 et 18, ainsi que des lésions génitales associées aux VPH 6 et 11, pour réduire l'incidence des maladies causées par le VPH, les décideurs doivent envisager une stratégie de prévention qui s'appuie sur des programmes publics de vaccination contre le VPH s'adressant aux personnes des deux sexes et aux filles d'un plus vaste groupe d'âge.

Références

1. Koutsky, L. (1997). Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *American Journal of Medicine*, 102(5A) 3-8.
2. Agence de la santé publique du Canada. (2010). Virus du papillome humain (VPH). Consultation : 18 mai 2010. Adresse : <http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/hpv-vph/fact-faits-fra.php>.
3. Palefsky, J. M. (2010). Human Papillomavirus-related disease in men: Not just a women's issue. *Journal of Adolescent Health*, 46, S12-S19.
4. Nobbenhuis, M., Walboomers, J., Helmerhorst, T., Rozendaal, L., Remmink, A., Risse, E., ... Meijer, C. (1999). Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: A prospective study. *Lancet*, 354, 20-25.
5. Centre international de recherche sur le cancer (2005). IARC handbooks of cancer prevention. Organisation mondiale de la santé, ISBN 92 832 3010 8.
6. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). (2010). Human Papillomavirus and related cancers in World. Summary Report Update February 19, 2010. Consultation : 22 mars 2001. Adresse : www.who.int/hpvcentre.
7. Giuliano, A. R., Lu, B., Nielson, C. M., Flores, R., Papenfuss, M.R., ... Harris, R.B. (2008). Age-specific prevalence, incidence, and duration of human papillomavirus infections in a cohort of 290 US men. *Journal of Infectious Diseases*, 198(6), 827-835.
8. Chaturvedi, A.K. (2010). Beyond cervical cancer: Burden of other HPV-related cancers among men and women. *Journal of Adolescent Health*, 46, S20-S26.
9. Srinivasan, M., Taioli, E., & Ragin, C. C. (2009). Human papillomavirus type 16 and 18 in primary lung cancers - A meta-analysis. *Carcinogenesis*, 30(10), 1722-1728.
10. Klein, F., Amin Kotb, W.F.M., & Petersen, I. (2009). Incidence of human papilloma virus in lung cancer. (2009) *Lung Cancer*, 65(1), 13-18.
11. Yu, Y., Yang, A., Hu, S., & Yan, H. (2009). Correlation of HPV-16/18 infection of human papillomavirus with lung squamous cell carcinomas in Western China. *Oncology Reports*, 21(6), 1627-1632.
12. de León, D.C., Montiel, D.P., Nemcova, J., Mykyskova, I., Turcios, E., Villavicencio, V., ...Hes, O. (2009). Human papillomavirus (HPV) in breast tumors: prevalence in a group of Mexican patients. *BMC Cancer*, 9, 26.
13. Lawson, J.S., Glenn, W.K., Heng, B., Ye, Y., Tran, B., Lutze-Mann, L., & Whitaker, N.J. (2009). Koilocytes indicate a role for human papilloma virus in breast cancer. *British Journal of Cancer*, 101(8), 1351-1356.
14. Heng, B., Glenn, W.K., Ye, Y., Tran, B., Delprado, W., Lutze-Mann, L., Whitaker, N.J., & Lawson, J.S. (2009). Human papilloma virus is associated with breast cancer. *British Journal of Cancer*, 101(8), 1345-1350.
15. He, Q., Zhang, S-Q., Chu, Y-L., Jia, X-L., & Wang, X-L. (2009). The correlations between HPV16 infection and expressions of c-erbB-2 and bcl-2 in breast carcinoma. *Molecular Biology Reports*, 36(4), 807-812.
16. Ong, K., Koay, E.S-C., & Putti, T.C. (2009). Detection of cutaneous HPV types 4 and 24 DNA sequences in breast carcinoma in Singaporean women of Asian ancestry. *Pathology*, 41 (5), 436-442.
17. Kliewer, E. V., Demers, A. A., Elliot, L., Lotocki, R., Butler, J., & Brisson, M. (2009). Twenty-year trends in the incidence and prevalence of diagnosed anogenital warts in Canada. *Sexually Transmitted Diseases*, 36(6), 380-386.

18. Giuliano, A.R., Anic, G., & Nyitray, A.G. (2010). Epidemiology and pathology of HPV disease in males. *Gynecologic Oncology*, 117, S15-S19.
19. Frazer, I. (2007). Correlating immunity with protection for HPV infection. *International Journal of Infectious Diseases*, 11, S10-S16.
20. Garland, S.M., Insinga, R.P., Sings, H.L., Haupt, R.M., & Joura, E.A. (2009). Human papillomavirus infections and vulvar disease development. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 18(6), 1777-1784.
21. Garland, S.M., Steben, M., Sings, H.L., James, M., Lu, S., Railkar, R., ... Joura, E.A. (2009). Natural history of genital warts: Analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) Vaccine. *Journal of Infectious Diseases*, 199(6), 805-814.
22. Wiley, D., & Masongsong, E. (2006). Human papillomavirus: The burden of infection. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 61(6), 3-14.
23. Morrison, E., Ho, G., Vermund, S., Goldberg, G., Kadish, A., Kelley, K., & Burk, R. (1991). Human papillomavirus infection and other risk factors for cervical neoplasia: A case control study. *International Journal of Cancer*, 49, 6-13.
24. Clifford, G., Smith, J., Plummer, M., Munoz, N., & Franceschi, S. (2003). Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: A meta analysis. *British Journal of Cancer*, 88, 63-73.
25. Greer, C., Wheeler, C., & Ladner, M. (1995). Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV 6 virus-like particles in patients with genital warts. *Journal of Clinical Microbiology*, 33, 2058-2063.
26. Hawkes, M., Campisi, P., Zafar, R., Punthakee, X., Dupuis, A., Forte, V., & Ford-Jones, E. (2008). Time course of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis caused by human papillomavirus. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 27(2), 149-154.
27. Hong, A.M., Grulich, A. E., Jones, D., Lee, C. S., Garland, S.M., ... Rose, B.R. (2010). Squamous cell carcinoma of the oropharynx in Australian males induced by human papillomavirus vaccine targets. *Vaccine*, 28, 3269-3272.
28. Shi, W., Kato, H., Perez-Ordóñez, B., Pintilie, M., Huang, S., ... Liu, F-F. (2009). Comparative prognostic value of HPV 16 E6 mRNA compared with in situ hybridization for human oropharyngeal squamous carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 27(36), 6213-6221.
29. Jo, V.Y., Mills, S.E., Stoler, M.H., & Stelow, E.B. (2009). Papillary squamous cell carcinoma of the head and neck: Frequent association with human papillomavirus infection and invasive carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*, 33(11), 1720-1724.
30. Curado, M. and Hashibe, M. (2009). Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer. *Current Opinion in Oncology*, 21(3), 194-200.
31. Alos, L., Moyano, S., Nadal, A., Alobid, I., Blanch, J.L., Ayala, E., ... Ordi, J. (2009). Human papillomaviruses are identified in a subgroup of sinonasal squamous cell carcinomas with favorable outcome. *Cancer*, 115(12), 2701-2709.
32. Sedaghat, A.R., Zhang, Z., Begum, S., Palermo, R., Best, S., Ulmer, K.M., ... Pai, S.I. (2009). Prognostic significance of human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinomas. (2009) *Laryngoscope*, 119(8), 1542-1549.
33. D'Souza, G., Agrawal, Y., Halpern, J., Bodison, S., & Gillison, M. (2009). Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *Journal of Infectious Diseases*, 199(9), 1263-1269.
34. Gillison, M., D'Souza, G., Westra, W., Sugar, E., Xiao, W., Begum, S., & Viscidi, R. (2008). Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, 100(6), 407-420.
35. Jin, F., Stein, A.N., Conway, E.L., Regan, D.G., Law, M., Brotherton, J., ... Grulich, A. (2011). Trends in anal cancer in Australia, 1982-2005. *Vaccine*, 29(12), 2322-2327.
36. Trottier, H. & Franco, E.L. (2006). The epidemiology of genital human Papillomavirus infection. *Vaccine*, 24S1, S1/4-S1/15.
37. Castellsague, S., Cohet, C., Puig-Tintore, L., Acebes, L., Salinas, J., Martin, M., Breitschdel, L., & Remy, V. (2009). Epidemiology and cost of treatment of genital warts in Spain. *European Journal of Public Health*, 19(1), 106-110.
38. Pirotta, M., Stein, A., Fairley, C., Morrow, A., Conway, E., Chuah, J., ... Garland, S. (2009). Patterns of treatment of external genital warts in Australian sexual health clinics. *Sexually Transmitted Diseases*, 36(6), 375-379.
39. Dee, A., Howell, F., O'Connor, C., Cremin, S., & Hunter, K. (2009). Determining the costs of genital warts: A study from Ireland. *Sexually Transmitted Infections*, 85(5), 402-403.

40. Marra, F., Ogilvie, G., Colley, L., Patrick, D., & Marra, C. (2009). Epidemiology and costs associated with genital warts in Canada. *Sexually Transmitted Infections*, 85(2), 111-115.
41. Katsenos, S., & Becker, H.D. (2011). Recurrent respiratory papillomatosis: A rare chronic disease, difficult to treat, with potential to lung cancer transformation: Apropos of two cases and a brief literature review. *Case Reports in Oncology*, 4, 162-171.
42. Campisi, P. (2009). Juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis: Establishing a Canadian national registry. Présentation avec la permission du D^r M. Steben au Réseau canadien de prévention de l'infection à VPH le 6 novembre 2009 à Winnipeg (Manitoba).
43. National Institutes of Health (2010). Recurrent respiratory papillomatosis or laryngeal papillomatosis. Consultation : 17 août 2011. Adresse : <http://www.nidcd.nih.gov/health/voice/laryngeal.html>.
44. Garland, S.M. & Smith, J.S. (2010). Human papillomavirus vaccines current status and future prospects. *Drugs*, 70(9), 1079-1098.
45. Centers for Disease Control and Prevention. (2009). Advisory committee on immunization practices (ACIP) summary report October 21-22, 2009. USA: Georgia, Atlanta.
46. Snoeck, R. (2006). Papillomavirus and treatment. *Antiviral Research*, 71, 181-191.
47. Centers for Disease Control and Prevention. (2010). FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, 59(20), 626-629.
48. Santé Canada (2007). Sommaire des motifs de décision (SMD) : Gardasil^{MD}, numéro de contrôle de la présentation : 102682. Canada: Direction générale des produits de santé et des aliments.
49. Santé Canada (2010). Sommaire des motifs de décision (SMD) : Cervarix^{MC}, numéro de contrôle de la présentation : 127987. Canada: Direction générale des produits de santé et des aliments.
50. Garland, S.M. (2010). Prevention strategies against human Papillomavirus in males. *Gynecologic Oncology*, 117(2), S20-S25.
51. Agence de la santé publique du Canada (2007). Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) : Déclaration sur le vaccin contre le virus du papillome humain. Relevé des maladies transmissibles au Canada, 33 (DCC-2) (ISSN 1188-4169).
52. Dobson, S. (2009). Are 2 doses of HPV vaccine adequate in girls? Presentation at Canadian Network on HPV Prevention Meeting on November 6, 2009 in Winnipeg, Manitoba.
53. Harper, D.M., Franco, E.L., Wheeler, C., Ferris, D.G., Jenkins, D., ... Dubin, G. (2004). Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: A randomised controlled trial. *Lancet*, 364, 1575-1765.
54. Harper, D.M., Franco, E.L., Wheeler, C.M., Moscicki, A-B., Romanowski, B., ... Dubin, G. (2006). Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*, 367, 1247-1255.
55. The GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group. (2009). Sustained efficacy and Immunogenicity of the human Papillomavirus (HPV)-16/17 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet*, 374, 1975-1985.
56. De Carvalho, N., Teixeira J., Roteli-Martins, C. M., Naud, P., De Borja, P., Zahaf, T., Sanchez, N., & Schuind, A. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine*, 28, 6247-6255.
57. Paavonen, J., Jenkins, D., Bosch, F.X., Naud, P., Salmeron, J., ... Gubin, G. (2007). Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: An interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 369, 2161-2170.
58. Paavonen, J., Naud, P., Salmeron, J., Wheeler, C. M., Chow, S-N., ... Dubin, G. (2009). Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): Final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*, 374, 301-314.
59. Markowitz, L.E. (2009). Bivalent HPV vaccine and comparative quadrivalent HPV vaccine data. Presented to the Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention on October 21, 2009, U.S.A.
60. Konno, R., Tamura, S., Dobbelaere, K., & Yoshikawa, H. (2010). Efficacy of human papillomavirus type

- 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20-25 years. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 20(5), 847-855.
61. Villa, L.L., Costa, R.L.R., Petta, C.A., Andrade, R.P., Ault, K.A., ... Barr, E. (2005). Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: A randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncology*, 6, 271-278.
 62. Villa, L.L., Costa, R.L.R., Petta, C.A., Andrade, R.P., Paavonen, J., ... Barr, E. (2006). High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *British Journal of Cancer*, 95, 1459-1466.
 63. The Future II Study Group. (2007). Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet*, 369, 1861-1868.
 64. Joura, E.A., Leodolter, S., Hernandez-Avila, M., Wheeler, C.M., Perez, G., ... Paavonen, J. (2007). Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet*, 369, 1693-1670.
 65. Garland, S.M., Hernandez-Avila, M., Wheeler, C.M., Perez, G., Harper, D.M., ... Koutsky, L. A. (2007). Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *The New England Journal of Medicine*, 356(19), 1928-1943.
 66. The Future I/II Study Group. (2010). Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 340:c3493, doi: 10.1136/bmj.c3493.
 67. Merck Canada Inc. (2011). Monographie de produit : Gardasil. Merck Canada, révision : 20 mai 2011; approbation : 24 mai 2011 (Québec) Canada.
 68. Giuliano, A.R., Palefsky, J.M., Goldstone, S., Moreira Jr., E.D., Penny, M.E., ... Guis, D. (2011). Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *New England Journal of Medicine*. 364(5), 401-411.
 69. Castellsague, X., Munoz, N., Pitisuttithum, P., Ferris, D., Monsonogo, J., Ault, K., ... Saah, A. (2011). End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *British Journal of Cancer*, doi: 10.1038/bjc.2011.185.
 70. Munoz, N., Manalastas, R., Pitisuttithum, P., Tresukosol, D., Monsonogo, J., Ault, K., ... Saah, A. (2009). Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomized, double-blind trial. *Lancet*, 373(9679), 1949-1957.
 71. Palefsky, J. (2010). Quadrivalent HPV vaccine efficacy against anal intraepithelial neoplasia in men having sex with men. Presentation at Eurogin 2010 on February 20, 2011 in Monte Carlo, Monaco.
 72. Giuliano, A. R. (2011). New evidence for vaccination of males. Presentation at Eurogin 2011 on May 9, 2011 in Lisbon, Portugal.
 73. Villa, L.L. (2011). HPV prophylactic vaccination: The first years and what to expect from now. *Cancer Letters*, 305(2), 106-112.
 74. Merck (2010). Gardasil: Supplemental biologics licensing application for use in anal cancer prevention. Vaccines and related biological products advisory committee (VRBPAC) briefing document presented 17-November-2010. Consultation : 25 juittet 2011. Adresse : <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/VaccinesandRelatedBiologicalProductsAdvisoryCommittee/UCM231522.pdf>
 75. Centers for Disease Control and Prevention. (2007). Quadrivalent human papillomavirus vaccine recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 56(RR-2), 1-24.
 76. Reisinger, K.S., Block, S.L., Lazcano-Ponce, E., Samakoses, R., Esser, M.T., ... Barr, E. (2007). Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: A randomised controlled trial. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 26(3), 201-209.
 77. Petäjä, T., Keränen, H., Karppa, T., Kawa, A., Lantela, S., Siitari-Mattila, M., ... Dubin, G. (2009). Immunogenicity and Safety of Human Papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Healthy Boys Aged 10-18 Years. *Journal of Adolescent Health*, 44(1), 33-40.
 78. David, M-P., Van Herck, K., Hardt, K., Tibaldi, F., Dubin, G., Descamps, D., & Van Damme, P. (2009). Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the AS04-

- adjuvanted cervical cancer vaccine: Modeling of sustained antibody responses. *Gynecologic Oncology*, 115(3-S1), S1-S24.
79. Muñoz, N., Manalastas Jr., R., Pitisuttithum, P., Tresukosol, D., Monsonogo, J., Ault, K., ...Saah, A. (2009). Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *The Lancet*, 373(9679), 1949-1957.
 80. Keam, S.J. & Harper, D. (2008). Human papillomavirus types 16 and 18 vaccine (Recombinant, AS04 adjuvanted, absorbed) [Cervarix™]. *Drugs*, 68(3), 359-372.
 81. Einstein, M.H., Baron, M., Levin, M.J., Chatterjee, A., Edwards, R.P., ... Dubin, G. (2009). Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Human Vaccines*, 5(10), 705-719.
 82. Harper, D., Gall, S., Naud, P., Quint, W., Dubin G., Jenkins, D., & Schuind, A. (2008). Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV 16/18 related cervical neoplasia: long-term follow up through 6.4 years in women vaccinated with Cervarix. *Gynecologic Oncology*, 109(1), 158-159.
 83. Descamps, D., Hardt, K., Spiessens, B., Izurieta, P., Verstraeten, T., Breuer, T., Dubin, G. (2009). Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: A pooled analysis of 11 clinical trials. *Human Vaccines*, 5(5), 332-340.
 84. Agence de la santé publique du Canada (2010). Virus du papillome humain (VPH). Consultation : 14 janvier 2011. Adresse : <http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/iyh-vsv/diseases-maladies/hpv-vph-fra.php>.
 85. Merck. (2011). Health Canada approves Gardasil for women up to age 45. Consultation : 26 avril 2011. Adresse : http://www.merckfrosst.ca/assets/en/pdf/press/product_info/gardasil/press_releases/Gardasil_Adult_Women_Release_EN.pdf.
 86. Mao, C., Koutsky, L.A., Ault, K.A., Wheeler, C.M., Brown, D.R., ... Barr, E. (2006). Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia. *Obstetrics & Gynecology*, 107(1), 18-27.
 87. Stanley, M. (2010). Prospects for new human papillomavirus vaccines. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 23, 70-75.
 88. Kerr, D. J., Knox, K., Robertson, D. C., Stewart, D., & Watson, R. (2006). Clinical trials explained: A guide to clinical trials in the NHS for healthcare professionals. Massachusetts, USA: Blackwell Publishing Ltd.
 89. Young, T. K. (2005). Population health concepts and methods (2nd Ed.). New York, New York: Oxford University Press Ltd.
 90. Dunne, E. F., Datta, S. D., & Markowitz, L. E. (2008). A review of prophylactic Human Papillomavirus vaccines: Recommendations and monitoring in the US. *Cancer Supplement*, 113(10), 2995-3003.
 91. Schiller, J.T., Castellsague, X., Villa, L.L., & Hildesheim, A. (2008). An update of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine clinical trial results. *Vaccine*, 26S, K53-K61.
 92. La Torre, G., de Waure, C., Chiaradia, G., Mannocci, A., & Ricciardi, W. (2007). HPV vaccine efficacy in preventing persistent cervical HPV infection: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 25, 8352-8358.
 93. Salvadori, M. (2010). Current understanding of HPV vaccination. Presented at the ICID Manitoba HPV Informational Evening on November 10, 2010 in Winnipeg, Manitoba.
 94. Einstein, M.H., Schiller, J.T., Viscidi R.P., Strickler, H.D., Coursaget, P., ... Jenkins, D. (2009). Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. *Lancet Infectious Diseases*, 9, 347-356.
 95. Stanley, M. (2008). Immunobiology of HPV and HPV vaccines. *Gynecologic Oncology*, 109, S15-S21.
 96. Eggertson, L. (2007). Adverse events reported for HPV vaccine. *Canadian Medical Association Journal*, 177(10), 1169-1170.
 97. Brotherton, J., Gold, M., Kemp, A., McIntyre, P., Burgess, M., & Campbell-Lloyd, S. (2008). Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *Canadian Medical Association Journal*, 179(6), 525-533.
 98. Goldberg, A. (2008). Tell someone? The HPV vaccine and the ethics of immunization. Presented at the University of Manitoba: HEAL Rounds on December 18, 2008 in Winnipeg, Manitoba.
 99. Organisation mondiale de la santé (2011). Événements indésirables post-vaccinaux (eipv) : évaluation de la causalité. Consultation : 11 mai 2011. Adresse : http://whqlibdoc.who.int/aide-memoire/a87773_fre.pdf.
 100. Agence de la santé publique du Canada (2009). Programmes d'immunisation subventionnés par l'État au Canada - Calendrier d'immunisation systématique des nourrissons et des enfants incluant les programmes de rappel.

- Consultation : 18 mai 2010.
 Adresse : <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/ptimprog-progimpt/table-1-fra.php>
101. Naus, M. (2011). HPV immunization and its relationship to program evaluation infrastructure. Presented at the Pan-Canadian HPV Surveillance Meeting on January 26, 2011 in Ottawa, Ontario.
 102. Gouvernement du Québec (2011). Virus du papillome humain (VPH). Consultation : 22 février 2012. Adresse : <http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/vaccination/index.php?aid=292>.
 103. Colucci, R., Hryniuk, W., & Savage, C. (2008). HPV vaccination programs in Canada. Are we hitting the mark? Consultation : juin 2010. Adresse : <http://www.canceradvocacy.ca/reportcard/2008/HPV%20Vaccination%20Programs%20in%20Canada.pdf>
 104. Santé Canada (2002). Dépistage du cancer du col utérin au Canada : Rapport de surveillance 1998. Gouvernement du Canada, n° H39-616/1998F au catalogue.
 105. Oster, A.G. (1993). Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review. *International Journal of Gynecological Pathology*, 12(2), 186-192.
 106. Manitoba Cervical Cancer Screening Program. (2009). Pap test learning module. Manitoba : ActionCancerManitoba.
 107. Stout, N.K., Goldhaber-Fiebert, J.D., Ortendahl, J.D., & Goldie, S.J. (2008). Trade-offs in cervical cancer prevention. *Archives of Internal Medicine*, 168(17), 1881-1889.
 108. Hildesheim, A., Markowitz, L., Avila, M., & Franceschi, S. (2006). Research needs Following initial licensure of virus-like particle HPV vaccines. *Vaccine*, 24(3), 227-232.
 109. Franco, E., Cuzick, J., Hildesheim, A., & de Sanjose, S. (2006). Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine*, 24(3), 171-177.
 110. Wright, T., Bosch, F., Franco, E., Cuzick, J., Schiller, J., Garnett, G., & Meheus, A. (2006). HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer; Conclusions from a 2006 workshop of international experts. *Vaccine*, 24(3), 251-261.
 111. Kliewer, E. (2010). Manitoba HPV surveillance: Burden of disease, vaccine uptake, and screening behaviors. Presented at the ICID Manitoba HPV Informational Evening on November 10, 2010 in Winnipeg, Manitoba.
 112. Downs, Jr., L., Scarinci, I., Einstein, M. H., Collins, Y., & Flowers, L. (2010). Overcoming the barriers to HPV vaccination in high-risk populations in the US. *Gynecologic Oncology*, publication à venir.
 113. Franco, E., Bosch, X., Cuzick, J., Schiller, J., Garnett, G., Meheus, A., & Wright, T. (2006). Knowledge gaps and priorities for research on prevention of HPV infection and cervical cancer. *Vaccine*, 24(3), 242-249.
 114. Wright, T., Van Damme, P., Schmitt, H-J., & Meheus, A. (2006). HPV vaccine introduction in industrialized countries. *Vaccine*, 24(3), 122-131.
 115. Pruitt, S. (2010). Geographic disparity, area poverty, and human papillomavirus vaccination. *American Journal of Preventive Medicine*, 38(5), 525-533.
 116. Garnett, C., Kim, J., French, K., & Goldie, S. (2006). Modeling the impact of HPV vaccines on cervical cancer screening programmes. *Vaccine*, 24(3), 178-186.
 117. Sigurdsson, K., Sigvaldason, H., Gudmundsdottir, T., Sigurdsson, R., & Briem, H. (2009). The efficacy of HPV 16/18 vaccines on sexually active 18-23 year old women and the impact of HPV vaccination on organized cervical cancer screening. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 88(1), 27-35.
 118. Bauch, C.T., Li, M., Chapman, G., & Galvani, A.P. (2010). Adherence to cervical screening in the era of human papillomavirus vaccination: how low is too low? *The Lancet Infectious Diseases*, 10(2), 133-137.
 119. Fairley, C.K., Hocking, J.S., Gurrin, L.C., Chen, M.Y., Donovan, B., & Bradshaw, C.S. (2009). Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sexually Transmitted Infections*, 85(7), 499-502.
 120. Donovan, B., Franklin, N., Guy, R., Grulich, A.E., Regan, D.G., Ali, H., Wand, H., & Fairley, C.K. (2010). Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: Analysis of national sentinel surveillance data. *The Lancet*, doi: 10.1016/S1473-3099(10)70225-5.
 121. Donovan, B., Franklin, N., Guy, R., Grulich, A.E., Regan, D.G., Ali, H., ... Fairley, C.K. (2011). Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: Analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infectious Diseases*, 11, 39-44.
 122. Brotherton, J., Fridman, M., May, C.L., Chappell, G., Saville, A.M., & Gertig, D.M. (2011). Early effect of the HPV vaccination programme on cervical

- abnormalities in Victoria, Australia: An ecological study. *Lancet*, 377, 2085-2092.
123. Brisson, M., Van de Velde, N., & Boily, M-C. (2010). Different population-level vaccination effectiveness for HPV types 16, 18, 6 and 11. *Sexually Transmitted Infections*, doi: 10.1136/sti.2010.044412.
 124. Vardas, E., Giuliano, A.R., Goldstone, S., Palefsky, J.M., Moreira Jr., E.D., ... Guris, D. (2011). External genital human papillomavirus prevalence and associated factors among heterosexual men on 5 continents. *The Journal of Infectious Diseases*, 203, 58-65.
 125. Garland, S.M. (2010). Prevention strategies against human papillomavirus in males. *Gynecologic Oncology*, 117(2), S20-S25.
 126. Donovan, B., & Grulich, A. (2011). The quadrivalent HPV vaccine is effective prophylaxis against HPV-related external genital lesions in young men. *Evidence-Based Medicine*. Doi: 10.1136/ebm1405.
 127. Goldstone, S., Palefsky, J.M., Giuliano, A.R., Moreira Jr., E.D., Aranda, C., ... Garner, E. I. O. (2011). Prevalence of and risk factors for human papillomavirus (HPV) infection among HIV-seronegative men who have sex with men. *The Journal of Infectious Diseases*, 203, 66-74.
 128. Castellsague, X., Bosch, F.X., Munoz, N., Meijer, C.J.L.M., Shah, K.V., ... Franceschi, S. (2002). Male circumcision, penile human papillomavirus infections, and cervical cancer in female partners. *New England Journal of Medicine*, 346(15), 1105-1112.
 129. Partridge, J.M., Hughes, J.P., Feng, Q., Winer, R.L., Weaver, B.A., ... Koutsky, L.A. (2007). Genital human papillomavirus infection in Men: Incidence and risk factors in a cohort of university students. *The Journal of Infectious Diseases*, 196(8), 1128-1136.
 130. Palefsky, J.M. (1998). Human papillomavirus infection and anogenital neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men and women. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 23, 15-20.
 131. Palefsky, J.M., Holly, E.A., Ralston, M.L., DaCosta, M., & Greenblatt, R.M. (2001). Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *The Journal of Infectious Diseases*, 183(3), 383-91.
 132. Lu, B., Wu, Y., Nielson, C.M., Flores, R., Abrahamsen, M., ...Giuliano, A.R. (2009). Factors associated with acquisition and clearance of human papillomavirus infection in a cohort of US men: A prospective study. *The Journal of Infectious Diseases*, 198(3), 362-371.
 133. Nielson, C.M., Harris, R.B., Dunne, E.F., Abrahamsen, M., Papenfuss, M.R., ... Giuliano, A.R. (2007). Risk factors for anogenital human papillomavirus infection in men. *The Journal of Infectious Diseases*, 196(8), 1137-1145.
 134. Brisson, M., Van de Velde, N., Boily, M.C., & De Wals, P. (2006). The health and economic burden of HPV infection, genital warts, cervical dysplasia and cervical cancer in Canada. Presented at the 7th Canadian Immunization Conference (CIC) on December 3, 2006 in Winnipeg, Manitoba.
 135. Kim, J.J. (2011). Weighing the benefits and costs of HPV vaccination in young men *New England Journal of Medicine*, 364(5), 393-395.
 136. Palefsky, J.M., Holly, E.A., Efirdc, J.T., Da Costa, M., Jay, N., Berry, J.M., & Darragh, T. M. (2005). Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS*, 19, 1407-1414.
 137. Frisch, M., Biggar, R.J., & Goedert, J.J. (2000). Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *Journal of the National Cancer Institute*, 92, 1500-1510.
 138. Elbasha, E.H., & Dasbach, E.J. (2010). Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine*, 28, 6858-6867.
 139. Kim, J.J. (2010). Targeted human papillomavirus vaccination of men who have sex with men in the USA: A cost-effectiveness modeling analysis. *The Lancet*, doi: 10.1016/S1473-3099(10)70219-x.
 140. Zimet, G. & Rosenthal, S. (2010). HPV vaccine in males: Issues and challenges. *Gynecologic Oncology*, 117, S26-S31.
 141. Weiss, T., Zimet, G., Rosenthal, S., Brenneman, S., & Klein, J. (2010). Human papillomavirus vaccination of males: Attitudes and perceptions of physicians who vaccinate females. *Journal of Adolescent Health*, publication à venir.
 142. Palefsky, J. (2011). HPV disease in males and the role of vaccination. Presented at the International Centre for Infectious Diseases Manitoba HPV Secretariat Meeting on May 30, 2011 in Winnipeg, Manitoba.
 143. Craig, B.M., Brisson, M., Chesson, H., Giuliano, A.R., & Jit, M. (2010). Proceedings of the modeling evidence in HPV pre-conference workshop in Malmo, Sweden, May 9-10, 2009. *Clinical Therapeutics*, 32, 1546-1564.
 144. Schiller, J.T., Castellsague, X., Villa, L.L., & Hildesheim, A. (2008). An update on prophylactic

- human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine clinical trial results. *Vaccine*, 26S, K53-K61.
145. Salit, I. (2011). HPV disease burden in males. Presented at the Canadian Network on HPV Prevention Webinar on June 13, 2011.
 146. Kim, J.J., Brisson, M., Edmunds, W.J., & Goldie, S.J. (2008). Modeling cervical cancer prevention in developed countries. *Vaccine*, 26S10, K76-K86.
 147. Marra, F., Cloutier, K., Oteng, B., Marra, C., & Ogilvie, G. (2009). Effectiveness and Cost effectiveness of human papillomavirus vaccine: A systematic review. *PharmacoEconomics*, 27(2), 127-147.
 148. Kim, J.J., Ortendahl, J., & Goldie, S.J. (2009). Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in women older than 30 years in the United States. *Annals of Internal Medicine*, 151(8), 538-545.
 149. Anonychuk, A.M., Bauch, C.T., Merid, M.F., Van Krieking, G., & Demarteau, N. (2009). A cost-utility analysis of cervical cancer vaccination in preadolescent Canadian females. *BMC Public Health*, 9, art. no. 401.
 150. Kim, J.J. & Goldie, S.J. (2009). Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination programme in the United States. *BMJ*, 339(7726), 909.
 151. Hillemanns, P., Petry, K.U., Largeron, N., McAllister, R., Tolley, K., & Büsch, K. (2009). Cost-effectiveness of a tetravalent human papillomavirus vaccine in Germany. *Journal of Public Health*, 17(2), 77-86.
 152. De Kok, I.M.C.M., Van Ballegooijen, M., & Habbema, J.D.F. (2009). Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(15), 1083-1092.
 153. Annemans, L., Rémy, V., Oyee, J., & Largeron, N. (2009). Cost-effectiveness evaluation of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in Belgium. *PharmacoEconomics*, 27(3), 231-245.
 154. Woodhall, S.C., Jit, M., Cai, C., Ramsey, T., Zia, S., Crouch, S., Birks, Y., Newton, R., Edmunds, W.J., & Lacey, C.J.N. (2009). Cost of treatment and QALYs lost due to genital warts: Data for the economic evaluation of HPV vaccines in the United Kingdom. *Sexually Transmitted Diseases*, 36(8), 515-521.
 155. Chesson, H. (2009). Overview of cost-effectiveness of male HPV vaccination. Advisory Committee on Immunization Practices, October 2009. NCHSTP/CDC.
 156. Brisson, M., Van De Velde, N., & Boily, M-C. (2009). Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in developed countries. *Public Health Genomics*, 12(5-6), 343-351.
 157. Fédération des femmes médecins du Canada (2010). Human papillomavirus (HPV) vaccine position statement 2010. Consultation : 23 novembre 2010. Adresse : http://www.fmwc.ca/docs/Federation_of_Medical_Women_of_Canada_HP_Vaccine_Position_Statement_2010.pdf.
 158. CBC News. (30 avril 2010). P.E.I. weighs cost of HPV vaccine for boys. Adresse : <http://www.cbc.ca/health/story/2010/04/30/pei-hpv-vaccine-boys-584.html>.
 159. CBC News. (26 novembre 2010). HPV vaccine studied for N.B. boys. Adresse : <http://www.cbc.ca/health/story/2010/11/26/nb-hpv-vaccine-boys-607.html#ixzz16PmzYADy>.
 160. Réseau canadien de prévention de l'infection à VPH (2010). Top HPV research questions: Meeting report from IPV Conference in Montreal, July 6, 2010. Canada: International Centre for Infectious Diseases.
 161. Partenariat canadien contre le cancer (2009). Environmental scan of primary prevention activities in Canada: Part 2 – Programs addressing modifiable risk factors for cancer. Ontario: Brian Hyndman.
 162. Erickson, L.J., De Wals, P., & Farand, L. (2005). An analytical framework for Immunization programs in Canada. *Vaccine*, 23(19), 2470-2476.
 163. Van de Velde, N., Brisson, M., & Boily, M-C. (2010). Understanding the differences in Predictions of HPV vaccine effectiveness: A comparative model-based analysis. *Vaccine*, 28, 5472-5484.
 164. Ogilvie, G., Anderson, M., Marra, F., McNeil, S., Pielak, K., Dawar, M., ... Naus, M. (2010). A population-based evaluation of a publicly funded, school-based HPV vaccine program in British Columbia, Canada: Parental factors associated with HPV vaccine receipt. *PLoS Medicine*, 7(5): doi: 10.1371/journal.pmed.1000270.
 165. Schwartz, J.L. (2010). HPV vaccination's second act: Promotion, competition, and compulsion. *American Journal of Public Health*, 100(10), 1841-1844.
 166. Fernandez, M.E., Allen, J.D., Mistry, R., & Kahn, J. A. (2010). Integrating clinical, community, and policy perspectives on human papillomavirus vaccination. *Annual Review of Public Health*, 31, 235-252.

167. Wong, C.A., Saraiya, M., Hariri, S., Eckert, L., Howlett, R.I., Markowitz, L., ... Dunne, E.F. (2011). Approaches to monitoring biological outcomes for HPV vaccination: Challenges of early adopter countries. *Vaccine*, 29(5), 878-885.