



National Collaborating Centre
for Infectious Diseases

Centre de collaboration nationale
des maladies infectieuses

Le virus du papillome humain et les considérations relatives à la prévention post- COVID-19

Mars 2023

PRÉPARÉ PAR :

Par Shyama Nanayakkara, MBBS, MSc, MD



Le virus du papillome humain et les considérations relatives à la prévention post-COVID-19

Mars 2023

Par Shyama Nanayakkara, MBBS, MSc, MD

Vous pouvez nous joindre au :

Centre de collaboration nationale des maladies infectieuses

Faculté des sciences de la santé Rady,

Université du Manitoba

Tél. : 204-318-2591

Courriel : nccid@umanitoba.ca

www.nccid.ca

Numéro de projet du CCNMI : 721.

ISBN : 978-1-927988-77-0

La publication de ce document a été rendue possible grâce à une contribution financière de l'Agence de la santé publique du Canada qui finance le Centre de collaboration nationale des maladies infectieuses. Les opinions exprimées dans ce document ne représentent pas nécessairement celles de l'Agence de la santé publique du Canada.

Table des matières

Introduction	1
Virus du papillome humain	1
Pathogenèse	1
Épidémiologie	2
Prévention du VPH	5
Frottis vaginal	5
Vaccination	7
Vaccin thérapeutique contre le VPH	10
Les conséquences de la pandémie de COVID-19 et la prévention du VPH	11
Résumé et conclusion	12
Références bibliographiques	15

Introduction

Bien qu'il s'agisse d'une maladie évitable et potentiellement curable, le cancer du col de l'utérus fait partie des cancers les plus fréquents et les plus mortels dans le monde. L'infection par le virus du papillome humain (VPH) est à l'origine de plus de 90 % des cas de cancer du col de l'utérus. Le VPH est également associé à d'autres cancers de la sphère anogénitale, notamment au cancer de la vulve (70 %), du vagin (70 %), du pénis (60 %) et de l'oropharynx (60 %). Le dépistage du cancer du col de l'utérus et des traitements avancés ont contribué à une baisse constante de l'incidence du cancer du col de l'utérus au Canada. Les vaccins contre le VPH ont également largement contribué à réduire la transmission des souches de VPH responsables du cancer du col de l'utérus et d'autres cancers.

La pandémie de COVID-19 a eu des conséquences imprévues sur les systèmes de santé mondiaux et du Canada, de même sur la santé des populations canadiennes. En raison des inquiétudes suscitées par la COVID-19, certains patients ont hésité à consulter un médecin et les ressources et les services nécessaires au dépistage du cancer ont été réduits.

Les perturbations sociales causées par la pandémie ont également retardé et perturbé les programmes de vaccination de routine, y compris la vaccination contre le virus du papillome humain (VPH). Ce document fait le point sur l'efficacité des vaccins contre le VPH au Canada et se penche sur ce que sont les vaccins contre le VPH, sur les raisons de leur importance pour la santé de la population au Canada et sur les répercussions de la pandémie de COVID-19 sur l'avenir de l'épidémiologie du VPH au Canada.

Virus du papillome humain

Le virus du papillome humain (VPH) est un virus non enveloppé dont le génome est constitué d'un ADN double brin d'environ 8 000 paires de bases et qui appartient à la famille des Papillomaviridae. Les membres de la famille des Papillomaviridae infectent principalement les muqueuses et les épithéliums kératinisés. Les particules virales du VPH (virions) ont une morphologie icosaédrique conservée au cours de l'évolution, mesurant de 50 à 55 nm de diamètre et pesant 5x 10⁶ Da. Les gènes spécifiques du VPH comprennent 35 gènes propres à l'épithélium cervical et anal [1-3].

Pathogénèse

Les infections au VPH sont transmises sexuellement par contact épithélial direct (peau ou muqueuse) et verticalement par

Le cancer est un processus irréversible qui se forme lorsque des cellules normales sont exposées à des agents physiques, chimiques ou biologiques qui induisent des dommages génétiques (mutation) et une instabilité génomique. Les infections virales sont à l'origine de 15 à 20 % de tous les cancers humains, et plusieurs virus jouent un rôle important dans le développement des cancers malins en plusieurs stades. Le plus courant est le virus du papillome humain (VPH) [1].

exposition d'un bébé au virus dans le tractus génital maternel ; et oralement par contact avec la muqueuse buccale dans les infections de la tête et du cou. Le VPH ne se propage pas par simple contact, comme lorsqu'on s'enlace, qu'on se serre la main, qu'on éternue ou qu'on tousse. Il ne se propage pas non plus dans l'air, les aliments ou l'eau [4-9]. Les virus du papillome humain présentent un tropisme strict pour les espèces et les tissus, n'infectant que les épithéliums stratifiés chez l'homme et ne se transmettant que rarement d'une espèce à l'autre. L'infection au VPH se produit par le biais de lésions tissulaires dont le virus se sert pour accéder aux kératinocytes de la couche basale. Les zones de transformation cellulaire sont les sites les plus vulnérables à la tumorigenèse (la jonction pavimento cylindrique). Cette catégorie comprend le col de l'utérus et l'anus. Le processus de réplication virale commence peu après que le virus infecte une cellule hôte [1, 9-11].

Au cours des dernières décennies, des progrès considérables ont été réalisés pour comprendre la biologie moléculaire et le génotypage du VPH. Le génome de l'ADN viral du VPH s'intègre au génome de l'hôte. De nombreux gènes précoces (E1, E2, E4 et E5) et tardifs (L1 et L2) sont fréquemment supprimés à la suite de ce processus. Pendant l'intégration, le gène E2 promeut la carcinogenèse en augmentant l'expression des gènes E6 et E7. [10].

Près de 200 types de VPH ont été identifiés, dont plus d'une quarantaine infectent la zone génitale. Les types sont désignés en fonction de la séquence nucléotidique de régions spécifiques du génome. Tous les VPH ont un génome circulaire de 8 kb enfermé dans une capsidie constituée d'une protéine majeure (L1) et d'une protéine mineure (L2) (gènes tardifs). Les types de VPH ont été regroupés en catégories à faible risque et à risque élevé. Quatorze génotypes de VPH (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68) sont considérés comme pathogènes ou à « risque élevé » de provoquer le développement d'un cancer du col de l'utérus. Les types de VPH 6 et 11 sont considérés comme à faible risque et provoquent des condylomes bénins, alors que les génotypes de VPH 16 et 18, fréquemment associés au cancer du col de l'utérus, sont considérés comme les types les plus oncogènes. Ces deux types ont été identifiés comme les deux types de VPH les plus répandus et sont responsables respectivement d'environ 62,6 % et 15,7 % des cancers invasifs du col de l'utérus. Les VPH 16 et 18 sont responsables d'environ 68 % des cancers épidermoïdes et de 83 % des adénocarcinomes. D'autres VPH, également considérés comme cancérigènes, sont moins fréquents dans les carcinomes cervicaux [1, 6, 11-16].

Épidémiologie

L'infection par le virus du papillome humain (VPH) est à l'origine de plus de 90 % des cas de cancer du col de l'utérus et est associée à d'autres cancers de la sphère anogénitale, notamment au cancer de la vulve (70 %), du vagin (70 %), du pénis (60 %) et de l'oropharynx (60 %). L'infection à VPH est l'agent responsable des verrues anogénitales (Condylomata acuminata) et de la papillomatose respiratoire récurrente (PRR). Le cancer du col de l'utérus est le plus fréquent d'entre eux [1, 2, 17-19].

Si les lésions précancéreuses de l'utérus ne sont pas prises en charge, elles peuvent évoluer vers un carcinome invasif. L'intervalle entre l'infection au VPH et le développement d'un cancer peut varier de 10 à 30 ans. Une infection au VPH transitoire ne suffit pas pour développer une tumeur maligne du col

de l'utérus ; pour qu'il y ait oncogenèse, une infection persistante et la présence de cofacteurs pourraient s'avérer nécessaires. Soixante-dix pour cent des nouvelles infections au VPH disparaissent en un an, et environ 90 % en deux ans. Les facteurs de risque d'infection par le VPH incluent d'autres infections transmises sexuellement, une histoire de violence sexuelle, un plus jeune âge lors des premières relations sexuelles, le nombre de partenaires sexuels au cours de la vie, le tabagisme ou la consommation de marijuana, l'immunosuppression et l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [20, 21].

Le VPH est considéré comme le deuxième agent cancérigène humain après le tabac, responsable de 5 % de tous les cancers, de 10 % des cancers chez les femmes et de 15 % de tous les cancers dans les pays en développement. Selon le rapport 2020 du Centre d'information sur le VPH, le World HPV Information Center, environ 604 000 femmes ont été diagnostiquées avec un cancer du col de l'utérus et 342 000 meurent de cette maladie chaque année. Cela représente près de 8 % de tous les décès féminins par cancer [1, 20, 22, 23]. L'infection par le VPH est très répandue et touche environ 80 % de la population sexuellement active ; près de la moitié des infections surviennent dans la tranche d'âge des 15 à 24 ans [1, 24].

En l'absence de vaccination, on estime que 75 % des Canadiens sexuellement actifs seront atteints d'une infection asymptomatique par le VPH à un moment ou à un autre de leur vie. Si elles ne sont pas testées, la plupart d'entre elles ne sauront jamais qu'elles ont été infectées, car le VPH ne provoque souvent aucun symptôme. L'absence de symptômes ne signifie pas toutefois que le cancer ne se développera pas [25].

Il existe d'importantes variations géographiques. Les taux d'incidence et de mortalité élevés du cancer du col de l'utérus se produisent principalement (90 % pour l'un et l'autre) dans les pays à revenu faible et intermédiaire [17, 26].

Bien que la prévalence du cancer invasif du col de l'utérus et son association avec le VPH aient fait l'objet de nombreuses études, peu d'entre elles se sont intéressées à l'évolution de tous les cancers associés au VPH pour les deux sexes. Les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH) sont plus susceptibles de développer des cancers liés au VPH. Au regard du cancer du col de l'utérus, le cancer de l'anus est une maladie rare dans la population générale, qui touche une proportion beaucoup plus infime de personnes. Cela dit, le VPH 16 peut causer le cancer de l'anus dans 70 % des cas [27].

En 2017, une étude menée aux États-Unis a révélé que l'incidence globale du cancer associé au VPH chez les hommes était de 11,0 pour 100 000. Le cancer de l'oropharynx était responsable de 80,1 % de ces cancers, avec un taux d'incidence de 8,89 pour 100 000 personnes. Les hommes blancs présentaient l'incidence la plus élevée de cancers associés au VPH, soit 12,50 pour 100 000, par rapport aux hommes d'Asie et des îles du Pacifique, qui présentaient l'incidence la plus faible (2,92 pour 100 000). [17, 28]. Les hommes hétérosexuels sexuellement actifs infectés par le VPH sont également une source d'infection. [6, 9, 16, 19, 26, 29-32]

GLOBOCAN est une base de données présentée par l’Observatoire mondial du cancer et hébergée par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). Les données extraites de GLOBOCAN 2020 indiquent une tendance à la baisse du cancer du col de l’utérus. Les tendances à la baisse peuvent résulter de procédures de précaution efficaces combinées à une série de facteurs socioculturels, dont l’accès aux soins de santé, l’évolution de l’âge du mariage et des comportements en matière de planification familiale, ainsi que les progrès réalisés dans le domaine de l’éducation [33].

Environ 1 400 nouveaux cas de cancer du col de l’utérus sont diagnostiqués chaque année au Canada. Le cancer du col de l’utérus est la 14^e cause de cancer chez la femme au Canada. Selon le Human Papillomavirus and Related Diseases Report – Canada (Rapport sommaire sur le virus du papillome humain et les maladies connexes – Canada), publié en octobre 2021, le nombre annuel estimé de cancers du col de l’utérus était, en 2020, de 1 422, avec 637 décès liés [34, 35].

Tableau 1. Le cancer du col de l’utérus au Canada (estimations pour 2020)

Femmes présentant un risque de cancer du col de l’utérus (population féminine âgée de 15 ans ou moins)	15,9 millions
Nombre annuel de cas de cancer du col de l’utérus	1422
Nombre annuel de décès dus au cancer du col de l’utérus	637

Source : *Human Papillomavirus and Related Diseases Report – Canada* (Rapport sommaire sur le virus du papillome humain et les maladies connexes – Canada), octobre 2021

Le dépistage du cancer du col de l’utérus et des traitements avancés ont contribué à une baisse constante de ce type de cancer au Canada. En 2019, le taux de mortalité normalisé selon l’âge pour le cancer du col de l’utérus était estimé à 2,0 pour 100 000 personnes [36]. Le Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer estimait, qu’en 2022, 1 450 Canadiennes recevraient un diagnostic de cancer du col de l’utérus et 380 décèderaient de ce cancer [37, 38].

Tableau 2. Charge du cancer du col de l’utérus et des autres cancers liés au VPH (estimations pour 2020)

	Taux d’incidence bruts pour 100 000 habitants	
	Homme	Femme
Cancer du col de l’utérus	-	7,48
Cancer de l’anus	1,22	2,79
Cancer de la vulve	-	4,91
Cancer du vagin	-	0,95
Cancer du pénis	1,21	-
Cancer de l’oropharynx	5,42	1,22
Cancer de la cavité buccale	11,1	4,77
Cancer du larynx	4,46	0,79

Source : *Human Papillomavirus and Related Diseases Report – Canada* (Rapport sommaire sur le virus du papillome humain et les maladies connexes – Canada), octobre 2021

Au Canada, environ deux tiers des cancers liés au VPH se déclarent dans des zones autres que le col de l'utérus. L'infection par le VPH est liée :

- ❖ de 80 à 90 % à des cancers de l'anus;
- ❖ de 40 % à des cancers du vagin et de la vulve;
- ❖ de 40 à 50 % à des cancers du pénis;
- ❖ de 25 à 35 % à des cancers de la bouche et de la gorge.

La plupart de ces cancers sont liés aux types 16 et 18 du VPH à haut risque [\[39\]](#).

Prévention du VPH

Bien qu'il s'agisse d'une maladie évitable et potentiellement curable, le cancer du col de l'utérus fait partie des cancers les plus fréquents et les plus mortels dans le monde. Il n'existe pas de traitement pour les infections au VPH. Seules les lésions associées au VPH, soit les verrues génitales, la PRR, les lésions précancéreuses et les cancers, sont traitées. La volonté de comprendre le VPH et la cause du cancer du col de l'utérus a permis de réaliser des avancées majeures en prévention primaire et secondaire du cancer du col de l'utérus. La lutte globale contre le cancer du col de l'utérus englobe la prévention primaire (vaccination contre le VPH), la prévention secondaire (dépistage et traitement des lésions précancéreuses), la prévention tertiaire (diagnostic et traitement du cancer invasif du col de l'utérus) et les soins palliatifs [\[19, 40, 41\]](#).

L'un des objectifs de développement durable (ODD) des Nations Unies, l'objectif 3.4, vise à réduire d'un tiers la mortalité prématurée due aux maladies non transmissibles d'ici 2030 [\[40\]](#). Le 17 novembre 2020, lors de l'Assemblée mondiale de la santé, l'OMS a lancé la « Stratégie mondiale en vue d'accélérer l'élimination du cancer du col de l'utérus en tant que problème de santé publique ». La mise en œuvre réussie de la vaccination, du dépistage et du traitement de la maladie permettrait d'atteindre l'objectif de réduire de plus de 40 % le nombre de nouveaux cas de cancer du col de l'utérus et d'éviter 5 millions de décès liés à cette maladie d'ici 2050. La stratégie cherche à atteindre certains objectifs d'ici 2030. Ceux-ci consistent à vacciner 90 % des jeunes filles contre le VPH avant l'âge de 15 ans, de dépister 70 % des femmes avant l'âge de 35 ans, puis de 45 ans, et de traiter 90 % des femmes chez qui une maladie du col de l'utérus a été diagnostiquée, qu'il s'agisse du traitement de lésions précancéreuses ou de la prise en charge de cancers invasifs [\[18, 29, 40-42\]](#).

Frottis vaginal

La détection précoce de tout type de cancer permet d'en améliorer l'issue. Dans le cas du cancer du col de l'utérus, l'issue est favorable tant qu'il est détecté au stade préinvasif, auquel il est possible d'appliquer des mesures préventives et d'envisager des traitements. Un programme de dépistage complet aide à détecter les lésions cancéreuses à un stade précoce, ce qui permet aux patientes de

bénéficier d'un traitement rapide et approprié. Le dépistage systématique constitue un moyen efficace de détecter les lésions précancéreuses.

Le frottis cervical est une méthode de dépistage qui a permis de prévenir efficacement le cancer du col de l'utérus ; il s'agit d'une procédure qui consiste à prélever des cellules du col de l'utérus et à les étudier au microscope afin de détecter les cellules précancéreuses et cancéreuses [43-45].

L'introduction, dans le monde, de ce dépistage cytologique (test de Papanicolaou ou cytologie en phase liquide) tous les ans (tous les 3 ans désormais au Canada) a permis de réduire considérablement l'incidence du cancer du col de l'utérus et la mortalité grâce à des interventions précoces, y compris chez des femmes qui ne présentaient aucun symptôme et semblaient être en parfaite santé. Au cours des 50 dernières années, le dépistage du cancer du col de l'utérus a permis d'améliorer la détection de ce cancer et de réduire la mortalité, en particulier dans les pays à revenu élevé [35, 41, 46].

Comme mentionné auparavant, plusieurs génotypes du virus du papillome humain (VPH) sont probablement cancérogènes et à l'origine de tous les cancers invasifs du col de l'utérus. Le VPH ne peut pas être cultivé directement à partir d'échantillons prélevés sur les patients, c'est pourquoi les tests détectent son information génétique. Les tests VPH se sont révélés plus sensibles (89,9 % contre 72,9 %), plus reproductibles et permettent de prolonger les intervalles de dépistage de manière plus sûre que la cytologie conventionnelle ou l'inspection visuelle à l'acide acétique, bien que les tests VPH soient plus coûteux que la cytologie en dépistage primaire. La plupart des tests offerts dans le commerce détectent l'ADN. Le VPH étant associé aux cellules, il est nécessaire de recueillir des échantillons cellulaires. Alors que le test de l'ARNm du VPH ne détecte que les types de VPH 16, 18, 31, 33 et 45, le test de l'ADN du VPH pourra identifier les types de VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68. [47]. L'OMS encourage désormais les pays à utiliser les tests VPH pour le dépistage du cancer du col de l'utérus, y compris les tests de l'ADN et de l'ARNm du VPH [40, 41, 46]. Alors que le test de l'ADN du VPH détecte les souches de VPH à haut risque, à l'origine de tous les cancers du col de l'utérus, le test de l'ARNm du VPH détecte les infections par le VPH qui entraînent une transformation cellulaire. Après un test VPH négatif, il peut être conseillé aux femmes d'attendre jusqu'à 10 ans avant de procéder à un nouveau dépistage. [21, 46, 48-50].

Bien qu'il ne fasse pas partie de l'examen de routine ou du test Pap chez la femme, l'Agence de la santé publique du Canada signale que le test de l'ADN du VPH est offert au Canada, même si l'accès varie d'une région à l'autre. Lorsque le test de l'ADN du VPH n'est pas couvert par les services provinciaux ou territoriaux assurés, les tests du VPH par autoprélèvement peuvent être offerts dans les milieux de soins de santé et ailleurs [47, 51].

Le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs a été créé par l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) pour élaborer des lignes directrices pour la pratique clinique qui viennent soutenir les fournisseurs de soins de santé primaires dans la prestation de soins de santé préventifs. Il recommande de ne pas effectuer de dépistage systématique du cancer du col de l'utérus chez les personnes sexuellement actives de moins de 25 ans. Toutefois, le dépistage commence dès l'âge de 21 ans dans certaines provinces et à l'âge de 25 ans dans d'autres. Seuls l'Alberta, la Colombie-

Britannique, l'Ontario et l'Île-du-Prince-Édouard ont donné suite à ces nouvelles recommandations, neuf ans plus tard [47, 52].

En 2020, la couverture du dépistage du cancer du col de l'utérus au Canada était de 72,8 % pour les femmes âgées de 18 à 69 ans. La fréquence des frottis varie selon les régions ; au Manitoba, en Ontario, au Québec et en Nouvelle-Écosse, le frottis est effectué tous les trois ans (entre 21 et 65 ans ou 69 ans). Dans l'Île-du-Prince-Édouard (21-65 ans), tous les deux ans ; dans les autres régions, tous les deux ou trois ans après trois tests annuels consécutifs négatifs (21-70 ans) [34, 36].

Malgré l'existence de programmes publics de dépistage du cancer du col de l'utérus dans tout le Canada, des inégalités persistent pour accéder aux services de dépistage. Les tests VPH sont largement réservés aux patients à haut risque ; certaines provinces cherchent à utiliser les tests VPH en dépistage primaire. Pour améliorer le taux de dépistage du cancer du col de l'utérus, l'une des stratégies consiste à introduire un test de détection du VPH par autoprélèvement, lequel peut être effectué sur des échantillons vaginaux prélevés par la femme elle-même. Cela signifie qu'une visite chez un professionnel de la santé n'est pas nécessaire. En Australie et dans certains pays européens, des tests de détection du VPH par autoprélèvement ont été intégrés à certains programmes nationaux de dépistage, et on a pu constater qu'ils augmentaient la couverture de dépistage. L'inclusion de tels tests dans les programmes de dépistage du cancer du col de l'utérus a augmenté la couverture du dépistage. La plupart des études ont démontré que ce test est la méthode la plus pratique et la plus rentable pour promouvoir le dépistage et la prévention du cancer du col de l'utérus. [46, 47, 53-55]. Le Canada a approuvé des trousse d'autoprélèvement pour le VPH qui peuvent être distribuées dans les milieux de soins de santé ou ailleurs. Une étude manitobaine confirme ce que suggère un corpus de recherche de plus en plus important, selon lequel les autotests du VPH devraient remplacer les tests de Pap pour le dépistage du cancer du col de l'utérus. Elle prouve qu'il est possible de proposer aux femmes à risque des trousse d'autoprélèvement pour le VPH comme option de dépistage [53, 56, 57].

La détection du VPH dans l'urine est également une option prometteuse, en raison de son caractère non invasif et de son profil d'acceptabilité favorable. Bien que des dispositifs de collecte de l'urine et des milieux de conservation aient été identifiés, il n'existe actuellement aucun test pour le VPH spécifiquement modifié et marqué pour l'urine de première miction. Des recherches supplémentaires sont donc nécessaires [58, 59].

Des preuves scientifiques ont montré que la circoncision masculine réduit la transmission du VIH de la femme à l'homme. De même, il a été démontré que la circoncision masculine et l'utilisation de préservatifs ont un effet protecteur significatif contre la transmission du VPH [34, 60-64].

Vaccination

La vaccination contre le VPH s'est avérée être la meilleure stratégie globale pour contrôler la propagation du virus et ses conséquences. Le vaccin déclenche la réponse des anticorps de l'hôte qui, à leur tour, neutralisent la pénétration du virus dans les cellules. Les vaccins à sous-unités non infectieuses

sont principalement composés de particules pseudovirales (PPV), totalement non infectieuses et non oncogènes. La protéine majeure (L1) de capsid des VPH est l'antigène utilisé pour la vaccination contre le VPH. Le vaccin contre le VPH protège contre l'infection par certains types de VPH qui causent le cancer et certains types de VPH qui causent les verrues génitales [18, 65].

Au cours des dernières décennies, des progrès considérables ont été réalisés pour comprendre la biologie moléculaire et le génotypage du VPH. Le génome de l'ADN viral du VPH s'intègre dans le génome de l'hôte. De nombreux gènes précoces (E1, E2, E4 et E5) et tardifs (L1 et L2) sont fréquemment supprimés à la suite de ce processus. Pendant l'intégration, le gène E2 promeut la carcinogenèse en augmentant l'expression des gènes E6 et E7. [10].

Trois vaccins contre le VPH sont autorisés au Canada : le vaccin bivalent « Cervarix® » (VPH 2) contient les PPV des VPH 16 et 18, les deux types qui causent 70 % des cancers du col de l'utérus dans le monde et des proportions encore plus importantes de cancers de la vulve, du vagin, du pénis, de l'anus et de l'oropharynx associés au VPH. Le vaccin quadrivalent « Gardasil® » (VPH 4) contient les PPV des types 6, 11, 16 et 18. En ajoutant les particules pseudovirales 6 et 11, étant donné que les VPH 6 et 11 sont à l'origine d'environ 90 % des verrues génitales externes chez les hommes et les femmes, le vaccin Gardasil® 9 (VPH 9), un vaccin à neuf valences contre le virus du papillome humain [types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58], protège contre les cancers anogénitaux et les verrues génitales [6, 51, 65-70]. Ces vaccins peuvent protéger presque totalement contre les infections par le VPH 16 et le VPH 18. La vaccination contre le VPH a pour objectif de réduire le nombre de cas de cancer du col de l'utérus de 71 à 84 %. Le dépistage du cancer du col de l'utérus doit se poursuivre chez toutes les femmes vaccinées en raison du risque d'exposition à d'autres types de VPH oncogènes [16].

Dans les pays à revenu élevé, des programmes ont été instaurés pour vacciner les jeunes filles contre le VPH et permettre aux femmes de passer régulièrement un test de dépistage et de recevoir un traitement adéquat. Les vaccins contre le VPH sont plus efficaces lorsqu'ils sont administrés avant une exposition au papillomavirus. On peut donc s'attendre à ce que les femmes qui ne sont pas sexuellement actives bénéficient pleinement de la vaccination. Cependant, un petit pourcentage de femmes sexuellement actives peut avoir été infecté par les quatre types de VPH. Aux États-Unis, le comité consultatif sur les pratiques d'immunisation (ACIP) et, au Canada, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) 2017 recommandent la vaccination systématique des jeunes filles âgées de 11 à 12 ans, avec deux ou trois doses du vaccin quadrivalent contre le VPH. La série de vaccins peut commencer à être administrée dès l'âge de 9 ans. En outre, les personnes non vaccinées peuvent recevoir des vaccins de rattrapage jusqu'à l'âge de 26 ans. Les effets indésirables les plus souvent signalés après l'administration d'un vaccin contre le VPH sont, comme pour tout autre vaccin, une douleur, un gonflement ou une rougeur au point d'injection. Les vaccins anti-VPH sont hautement immunogènes et il a été démontré qu'ils protègent contre les néoplasies cervicales intra-épithéliales de grade 2 ou plus élevées [11, 16, 71, 72]. Le VPH se transmettant par voie sexuelle, une possible immunité grégaire pourrait encore diminuer avec l'augmentation du nombre de partenaires sexuels et avec l'âge. Aux États-Unis, la vaccination contre le VPH est recommandée pour les adolescentes depuis 2006 et 2011 pour les adolescents, et au Canada depuis 2007 pour les adolescentes et 2010 pour les adolescents [14, 40, 72-77].

Selon le guide canadien d'immunisation de 2017 sur le vaccin contre le virus du papillome humain, l'efficacité des vaccins VPH4 et VPH9 contre les affections du col de l'utérus liées aux types 16 et 18 du VPH est proche de 100 %. L'efficacité contre les lésions génitales externes liées aux types 6, 11, 16 ou 18 du VPH, y compris les verrues génitales, varie entre 95 et 99 % chez les femmes âgées de 16 à 26 ans ; la protection contre les maladies de haut grade liées aux types 31, 33, 45, 52 et 58 du VPH est supérieure à 96 % chez les femmes âgées de 16 à 26 ans. Chez les hommes de 16 à 26 ans, l'efficacité du vaccin VPH4 contre les lésions génitales externes liées aux types contenus dans le vaccin est de 84 à 100 %, et l'efficacité contre l'infection persistante liée aux types contenus dans le vaccin est de 70 à 96 %. La vaccination contre le VPH4 a permis de réduire le nombre total d'anomalies du frottis de Pap [78].

Les vaccins contre le VPH sont administrés dans les provinces et territoires du Canada dans le cadre de programmes scolaires publics. Le vaccin quadrivalent est administré aux filles en deux ou trois doses, de la quatrième à la dixième année. Alors que les filles ne reçoivent que deux doses en Colombie-Britannique et au Québec, dans d'autres provinces, elles en reçoivent trois [6, 14, 69, 79]. Depuis 2016, les garçons peuvent se faire vacciner gratuitement à l'école [80, 81]. Le Comité canadien sur l'immunisation (CCI) recommande des objectifs de couverture vaccinale contre le VPH de 80 % et 90 % des élèves admissibles dans les deux à cinq ans, respectivement, suivant l'introduction du programme. Toutefois, dans le cadre des programmes de vaccination contre le VPH, la couverture a été inférieure aux objectifs de santé publique dans plusieurs provinces et territoires. Selon l'Enquête nationale sur la couverture vaccinale des enfants (ENCVE) de 2015, de 2017 et de 2019, 75 %, 84 % et 87 %, respectivement, des filles de 14 ans au Canada ont reçu au moins une dose du vaccin contre le VPH [69, 75, 76, 82].

L'Enquête nationale sur la couverture vaccinale des enfants (ENCVE) de 2017 révèle que la couverture vaccinale contre le VPH est plus faible que celle du vaccin contre le virus de l'hépatite B, bien que les deux virus aient un profil de risque similaire, qu'ils soient sexuellement transmissibles et qu'ils puissent causer le cancer. Une étude de population menée en Colombie-Britannique indique que 65,1 % des femmes sont vaccinées contre le VPH et 88,4 % contre l'hépatite B (les deux virus présentent un profil de risque similaire, sont sexuellement transmissibles et peuvent provoquer un cancer) [83, 84]. Au vu de ses chiffres, il est à se demander si les parents ont des réserves sur les vaccins contre le VPH pour les filles.

Une analyse des effets du vaccin quadrivalent contre le virus du papillome humain, fondée sur dix ans d'expérience clinique au Canada, a montré que les personnes vaccinées contre le qHPV avaient une prévalence plus faible VPH de types 6, 11, 16 et 18 que les personnes non vaccinées (1,5 % contre 11,0 %, respectivement). Dans les cohortes vaccinées, le risque d'incidence de verrues anogénitales a diminué de 45 % et l'incidence des néoplasies cervicales intraépithéliales de type 2+ a été réduite de 86 % [70, 85].

À la suite du lancement du programme de vaccination contre le VPH dans la province canadienne du Manitoba, les taux de verrues anogénitales (VAG) ont commencé à baisser régulièrement de 2008 à 2017. L'incidence de VAG a diminué de 72 % (54-83 %) chez les filles de 16 à 18 ans et de 51 % (14-72 %) chez les garçons de 16 à 18 ans après la mise en œuvre du programme réservé aux femmes [51, 77].

Vaccin thérapeutique contre le VPH

Les vaccins préventifs actuels contre le VPH ne peuvent pas éliminer une infection qui a déjà commencé, de sorte que les personnes déjà infectées par le VPH n'en tirent aucun bénéfice.

Selon le Guide canadien d'immunisation et les conseils du Comité consultatif national de l'immunisation (50, 64, 77) :

- ❖ Le vaccin VPH2, VPH4 ou VPH9 est indiqué dans la prévention du cancer du col de l'utérus et de ses précurseurs chez les filles et les femmes âgées de 9 ans à moins de 27 ans, y compris celles dont le test Pap a déjà montré des anomalies et celles qui ont déjà eu le cancer du col de l'utérus ou des verrues génitales.
- ❖ Le vaccin VPH4 ou VPH9 est indiqué dans la prévention des cancers de la vulve et du vagin, des cancers de l'anus et de leurs précurseurs ainsi que des verrues génitales chez les filles et les femmes âgées de 9 ans à moins de 27 ans.
- ❖ Le vaccin VPH2, VPH4 ou VPH9 peut être administré aux femmes âgées de 27 ans et plus qui sont à risque continu d'exposition.
- ❖ Le vaccin VPH4 ou VPH9 est indiqué dans la prévention du cancer anogénital et des verrues génitales chez les garçons et les hommes âgés de 9 ans à moins de 27 ans.
- ❖ Le vaccin VPH4 ou VPH9 peut être administré aux hommes de 27 ans ou plus qui sont à risque continu d'exposition.
- ❖ Le vaccin contre le VPH2 n'est pas recommandé pour l'utilisation chez les garçons et les hommes.

Les vaccins thérapeutiques créent une immunité à médiation cellulaire, tandis que les vaccinations prophylactiques induisent des anticorps contre une protéine de la capsid virale, qui peuvent détruire le virus et empêcher ainsi l'infection des cellules. Les vaccins thérapeutiques contre le VPH sont constitués d'une forme recombinante et atténuée du VPH du virus de la vaccine, qui représente les antigènes spécifiques de la tumeur que sont les oncoprotéines E6 et E7 [10, 86]. Les vaccins thérapeutiques permettent non seulement de traiter les lésions liées au VPH, mais aussi d'établir une mémoire immunologique systémique qui aide à prévenir la récurrence de la maladie.

La mise au point de vaccins thérapeutiques susceptibles de contrôler une infection existante et des essais cliniques mondiaux pour des vaccins thérapeutiques contre le VPH sont en cours [42, 87-89].

Les conséquences de la pandémie de COVID-19 et la prévention du VPH

Comme beaucoup d'autres programmes touchés par la pandémie de COVID-19, le nombre de tests de dépistage du cancer du col de l'utérus et le nombre d'anomalies cytologiques détectées ont également été affectés. Deux études ont montré que la probabilité globale qu'une femme reçoive un service préventif donné en 2020 était de 20 à 30 % inférieure à celle de 2019 [90, 91].

La vaccination contre le VPH a été l'un des programmes les plus perturbés en raison de la COVID-19 et des fermetures d'écoles et des interruptions des services de vaccination de routine qui en ont résulté. Des études ont estimé une réduction substantielle de près de 25 % de la couverture vaccinale contre le VPH en 2020 par rapport à 2019 [92-95]. Plusieurs études ont noté une baisse des doses de vaccins anti-VPH administrées aux États-Unis au cours du premier trimestre 2020 par rapport à la même période des deux années précédentes [76, 93, 94, 96, 97].

En raison des vaccins non administrés pendant la COVID-19, on pourrait assister à une augmentation des verrues génitales, du cancer du col de l'utérus et d'autres maladies et cancers liés au VPH. La vaccination est nécessaire pour que les personnes actuellement admissibles à le recevoir et celles à qui des doses n'ont pu être administrées au cours des deux années précédentes, soient vaccinées. Selon des études récentes, on a constaté un intérêt accru pour les vaccins contre le VPH et une amélioration des attitudes à leur égard pendant la pandémie de COVID-19. L'OMS a recommandé aux pays de donner la priorité à la vaccination et d'évaluer régulièrement la nécessité d'entreprendre de vastes campagnes de vaccination de rattrapage. Pour être en mesure de planifier des initiatives de rattrapage précises et efficaces, les décideurs ont besoin de données sur les déficits de couverture vaccinale factuelles et adaptées aux particularités de chaque pays, l'ampleur et l'évolution de ces déficits pouvant varier d'un pays à l'autre [96-98]. En raison des effets préventifs du vaccin contre la COVID-19, les perceptions relatives à l'importance et à l'innocuité des vaccins sont susceptibles d'avoir un effet global positif sur l'acceptation d'un vaccin nouvellement mis au point. [93].

Résumé et conclusion

Le VPH est un virus hautement infectieux qui se transmet par contact sexuel oral, anal ou génital, ou par contact cutané au cours de rapports sexuels sans pénétration. La relation causale entre le VPH et le cancer du col de l'utérus, des cancers anogénitaux (anus, vulve, vagin et pénis) et des cancers de la tête et du cou est bien établie [17, 19].

Le dépistage du cancer du col de l'utérus a permis de réduire le nombre de cas et de décès dus à des lésions précancéreuses. L'incidence du cancer du col de l'utérus à long terme était de 1,5 % en 1972 et de 0,7 % en 2013. La principale raison en est que les programmes de dépistage systématique du cancer du col de l'utérus sont toujours utilisés. Le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs recommande un dépistage systématique du cancer du col de l'utérus tous les trois ans pour les femmes âgées de 30 à 69 ans [52]. La disponibilité de tests de détection du VPH par autoprélèvement devrait augmenter les dépistages du cancer du col de l'utérus et, par conséquent, renforcer la prévention de ce cancer [47, 55, 92].

Au Canada, toutes les provinces et tous les territoires ont mis en place des programmes de vaccination contre le VPH dans les écoles depuis plus de dix ans, même si le taux de participation varie (de 47 % dans les Territoires du Nord-Ouest à 93 % à Terre-Neuve) selon les provinces et les territoires [74, 85].

Le vaccin peut prévenir plus de 90 % des cancers causés par le VPH, mais la prise vaccinale demeure sous-optimale. En 2019, seules 87 % des jeunes filles de 14 ans au Canada avaient reçu au moins une dose du vaccin contre le VPH. Or, la couverture vaccinale vise 90 % des élèves admissibles dans un délai de cinq ans [82]. Malgré un nombre très faible de cas de réactions indésirables graves et une efficacité proche de 99 %, la prise vaccinale reste faible. L'insuffisance et l'inadéquation des informations sur la vaccination contre le VPH, les possibles effets secondaires des vaccins, la méfiance à l'égard des autorités sanitaires et des nouveaux vaccins, et la perception selon laquelle les vaccins sont peu efficaces, telles sont les principales raisons qui expliquent la faible couverture vaccinale. De nombreuses études qualitatives font état de problèmes liés aux aspects du vaccin relatifs à la santé sexuelle, qui influent sur la prise vaccinale. Des efforts continus sont nécessaires pour que les professionnels de la santé comprennent l'importance de vacciner les adolescentes avant qu'elles ne deviennent sexuellement actives [52, 99].

Parmi les adolescentes canadiennes âgées de 12 à 14 ans, 27,7 % n'avaient reçu aucune dose du vaccin contre le VPH en 2013 et 14,4 % des parents ont déclaré avoir refusé le vaccin contre le VPH pour leur fille. Les taux de refus de vaccination sont plus élevés chez les parents dont le niveau d'éducation est plus élevé [81]. Malgré les données scientifiques prouvant de manière écrasante le contraire, les parents continuent de croire que les vaccins sont dangereux ou que la vaccination contre le VPH encourage une activité sexuelle non protégée. Cette résistance continue de faire obstacle à une large couverture vaccinale. La stigmatisation sociale et le malaise associés aux ITS et à la santé sexuelle peuvent dissuader les médecins et les parents d'avoir des conversations productives sur le vaccin contre le VPH. Il peut être

utile de sensibiliser la population au VPH et au lien qui existe entre ce virus et des cancers autres que celui du col de l'utérus. Des efforts devraient également être déployés pour sensibiliser les professionnels de la santé à ce problème [70, 100].

L'efficacité et l'innocuité des vaccins, ainsi que la confiance dans le système national de soins de santé jouent sur la confiance que le public accorde aux vaccins. Chaque élève devrait recevoir une brochure d'information ainsi qu'un formulaire de consentement. En fournissant des informations précises sur l'efficacité et l'innocuité du vaccin contre le VPH, il sera alors possible d'augmenter les taux de vaccination. La plupart des provinces et territoires ont élargi leurs programmes publics de vaccination contre le VPH pour y inclure les populations à haut risque telles que les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes, les transsexuels et les personnes infectées par le VIH. [101, 102].

Il convient également d'étudier les possibilités de lier la vaccination à d'autres interventions sanitaires ciblant les adolescents. Aux États-Unis, le comité consultatif sur les pratiques d'immunisation, l'ACIP, recommande la vaccination systématique contre le VPH chez les filles et les garçons de 11 ou 12 ans lors de leur rendez-vous vaccinal de routine [76, 79]. Les infirmières scolaires, où il y en a, jouent un rôle important dans l'amélioration de la couverture vaccinale contre le VPH [99, 103, 104].

La priorité de l'OMS est d'éliminer le cancer du col de l'utérus dans le monde, mais l'approvisionnement en vaccins et la logistique limitent le déploiement à grande échelle du calendrier actuel de vaccination contre le VPH à deux ou trois doses. En avril 2022, le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS a analysé les données et recommandé un calendrier à une dose pour les filles et les jeunes femmes âgées de 9 à 20 ans. Le SAGE a également recommandé d'intégrer le vaccin contre le VPH aux programmes de vaccination [69, 105-107].

Pour réussir, les programmes de vaccination contre le VPH devront sensibiliser le public au virus du papillome humain, au cancer du col de l'utérus et aux avantages de la vaccination contre le VPH en général. Le déploiement d'un ensemble d'interventions multidimensionnelles destiné aux prestataires de services de vaccination, comme des formations, des contacts répétés, une rétroaction individualisée et des mesures incitatives, ou l'utilisation d'approches vaccinales par classes plutôt que par âge, permettraient d'accroître la couverture vaccinale des adolescents. Les programmes de vaccination contre le VPH peuvent être bénéfiques pour les stratégies de prévention du cancer du col de l'utérus, en réduisant à terme le fardeau du cancer et des autres maladies liées au VPH [70, 102, 103].

Le vaccin contre le VPH n'éliminera pas la nécessité d'un dépistage du cancer du col de l'utérus, car le vaccin ne contient pas tous les types de papillomavirus responsables de ce cancer [16]. Les décideurs politiques devraient faire en sorte que la vaccination soit fermement mise en place pour les jeunes adolescentes qui peuvent en bénéficier le plus et privilégier les approches basées sur le dépistage pour la prévention du cancer du col de l'utérus chez les femmes plus âgées [18].

On verra une augmentation des verrues génitales, du cancer du col de l'utérus et d'autres maladies et cancers liés au VPH en raison des vaccins non administrés pendant la COVID-19. Selon l'OMS, les pays

devraient donner la priorité à la vaccination et évaluer régulièrement si de vastes campagnes de vaccination de rattrapage sont nécessaires. [\[93, 95\]](#).

Références bibliographiques

1. Araldi, R.P., et coll., *The human papillomavirus (HPV)-related cancer biology: An overview*. Biomed Pharmacother, 2018. **106**: p. 1537-1556.
2. Humans, I.W.G.o.t.E.o.C.R.t., *Human papillomaviruses*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 2007. **90**: p. 1-636.
3. Obeid, D.A., et coll., *Human papillomavirus epidemiology in populations with normal or abnormal cervical cytology or cervical cancer in the Middle East and North Africa: A systematic review and meta-analysis*. J Infect Public Health, 2020. **13** (9) : p. 1304-1313.
4. Kero, K. and J. Rautava, *HPV Infections in Heterosexual Couples: Mechanisms and Covariates of Virus Transmission*. Acta Cytol, 2019. **63**(2): p. 143-147.
5. Trottier, H., et coll., *Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: Design, methods and preliminary results of the HERITAGE study*. Papillomavirus Res, 2016. **2** : p. 145-152.
6. *Canadian Immunization Committee. Recommendations for human papillomavirus immunization programs*. 2014, Agence de santé publique du Canada.
7. WHO, *Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer*. 2019, World Health Organization.
8. Rombaldi, R.L., et coll., *Perinatal transmission of human papillomavirus DNA*. Virol J, 2009. **6**: p. 83.
9. Schneider, A., *Pathogenesis of genital HPV infection*. Genitourin Med, 1993. **69**(3): p. 165-73.
10. Yang, A., et coll., *Perspectives for therapeutic HPV vaccine development*. J Biomed Sci, 2016. **23**(1): p. 75.
11. Serrano, B., et coll., *Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions*. Eur J Cancer, 2015. **51** (13) : p. 1732-41.
12. McLachlin, C.M., *Pathology of human papillomavirus in the female genital tract*. Curr Opin Obstet Gynecol, 1995. **7**(1): p. 24-9.
13. Alhamany, Z., et coll., *Prevalence of human papillomavirus genotype among Moroccan women during a local screening program*. Journal of Infection in Developing Countries, 2010. **4**(11): p. 732-739.
14. Rogers, C. and R.J. Smith, *Examining Provincial HPV Vaccination Schemes in Canada: Should We Standardise the Grade of Vaccination or the Number of Doses?* Int Sch Res Notices, 2015. **2015**: p. 170236.
15. Andersson, S., et coll., *The relative distribution of oncogenic types of human papillomavirus in benign, pre-malignant and malignant cervical biopsies. A study with human papillomavirus deoxyribonucleic acid sequence analysis*. Cancer Detect Prev, 2005. **29**(1): p. 37-41.
16. Dunne, E.F., et coll., *Recommendations on the Use of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Males-Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011 (Reprinted from MMWR, vol 60, pg 1705, 2011)*. Jama-Journal of the American Medical Association, 2012. **307**(6): p. 557-559.
17. Forman, D., et coll., *Global burden of human papillomavirus and related diseases*. Vaccine, 2012. **30 Suppl 5**: p. F 12-23.
18. Giannone, G., et coll., *HPV vaccination and HPV-related malignancies: impact, strategies and optimizations toward global immunization coverage*. Cancer Treat Rev, 2022. **111**: p. 102467.
19. Trottier, H. and E.L. Franco, *The epidemiology of genital human papillomavirus infection*. Vaccine, 2006. **24** : p. 4-15.

20. Schmeler, K.M. and S.H. Batman, *Human papillomavirus-independent cervical cancer: what are the implications?* Int J Gynecol Cancer, 2022. **32** (1) : p. 8.
21. Zhu, Y., et coll., *Performance of p16/Ki67 immunostaining, HPV E6/E7 mRNA testing, and HPV DNA assay to detect high-grade cervical dysplasia in women with ASCUS.* BMC Cancer, 2019. **19** (1) : p. 271.
22. Sung, H., et coll., *Global Cancer Statistics 2020 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.* CA Cancer J Clin, 2021. **71** (3) : p. 209-249.
23. Mann-Barnes, T., et coll., *Factors that Predict HPV Vaccination Behavior Among Young Men-Who-Have-Sex-with-Men in the Greater Philadelphia Region.* J Racial Ethn Health Disparities, 2022.
24. Chandler, E., et coll., *Epidemiology of Any and Vaccine-Type Anogenital Human Papillomavirus Among 13-26-Year-Old Young Men After HPV Vaccine Introduction.* J Adolesc Health, 2018. **63**(1): p. 43-49.
25. Gates, A., et coll., *Screening for the prevention and early detection of cervical cancer: protocol for systematic reviews to inform Canadian recommendations.* Syst Rev, 2021. **10**(1): p. 2.
26. Pimple, S. and G. Mishra, *Cancer cervix: Epidemiology and disease burden.* Cytojournal, 2022. **19**: p. 21.
27. Palefsky, J.M., *Human papillomavirus-related disease in men: not just a women's issue.* J Adolesc Health, 2010. **46**(4 Suppl): p. S 12-9.
28. Liao, C.I., et coll., *Trends in Human Papillomavirus-Associated Cancers, Demographic Characteristics, and Vaccinations in the US, 2001-2017.* Jama Network Open, 2022. **5**(3).
29. Miasko, A., et coll., *[The role of human papilloma viruses (HPV) in the pathogenesis of lung neoplasms].* Pneumonol Alergol Pol, 2000. **68**(7-8): p. 379-87.
30. Luhn, P., et coll., *The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer.* Gynecol Oncol, 2013. **128**(2): p. 265-70.
31. Daling, J.R., et coll., *The relationship of human papillomavirus-related cervical tumors to cigarette smoking, oral contraceptive use, and prior herpes simplex virus type 2 infection.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1996. **5**(7): p. 541-8.
32. Gatechompol, S., et coll., *Incidence, Persistence, and Factors Associated With HPV Infection Among Male Adolescents With and Without Perinatally Acquired HIV Infection.* J AIDS-Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2020. **85**(5): p. 553-560.
33. Deo, S.V.S., J. Sharma, and S. Kumar, *GLOBOCAN 2020 Report on Global Cancer Burden: Challenges and Opportunities for Surgical Oncologists.* Annals of Surgical Oncology, 2022. **29**(11): p. 6497-6500.
34. Bruni L, A.G., Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S., *Human Papillomavirus and Related Diseases summary Report, Canada October,2021, ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre): WHO.*
35. Bruni, L., et coll., *Cervical cancer screening programmes and age-specific coverage estimates for 202 countries and territories worldwide: a review and synthetic analysis.* Lancet Glob Health, 2022. **10**(8): p. e 1115-e1127.
36. Caird, H., et coll., *The Path to Eliminating Cervical Cancer in Canada: Past, Present and Future Directions.* Curr Oncol, 2022. **29**(2): p. 1117-1122.
37. Committee, C.C.S.A., *Cervical cancer statistics. 2022 : Canadian Cancer Society.*
38. Brenner, D. R., et coll., *Projected estimates of cancer in Canada in 2022.* CMAJ, 2022. **194**(17): p. E601-E607.
39. *Virus du papillome humain. 2022, Société canadienne du cancer.*

40. Canfell, K., et coll., *Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets : a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries*. Lancet, 2020. **395**(10224): p. 591-603.
41. Das, M., *WHO launches strategy to accelerate elimination of cervical cancer*. Lancet Oncology, 2021. **22**(1): p. 20-21.
42. Prudden, H.J., et coll., *Understanding the public health value and defining preferred product characteristics for therapeutic human papillomavirus (HPV) vaccines: World Health Organization consultations, October 2021-March 2022*. Vaccine, 2022. **40** (41) : p. 5843-5855.
43. Bigoni, J., et coll., *Cervical cancer screening in sub-Saharan Africa: A randomized trial of VIA versus cytology for triage of HPV-positive women*. International Journal of Cancer, 2015. **137**(1): p. 127-134.
44. Shree, P., N. Mittal, and V. Verma, *Comparison of Visual Inspection using Acetic Acid and Liquid Based Cytology for Cervical Cancer Screening in Rural Area: A Cross-Sectional Study*. Journal of Clinical and Diagnostic Research, 2021. **15**(3).
45. Nandini, N.M., et coll., *Manual Liquid Based Cytology in Primary Screening for Cervical Cancer - a Cost Effective Preposition for Scarce Resource Settings*. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2012. **13**(8): p. 3645-3651.
46. Serrano, B., et coll., *Worldwide use of HPV self-sampling for cervical cancer screening*. Prev Med, 2022. **154**: p. 106900.
47. Doleeb, Z., et coll., *The pandemic and cervical cancer screening: Is it finally time to adopt HPV self-swabbing tests in Canada?* Can Fam Physician, 2022. **68**(2): p. 90-92.
48. Slama, J., et coll., *Importance of addition of HPV DNA testing to the cytology based cervical cancer screening and triage of findings with p16/Ki67 immunocytochemistry staining in 35 and 45 years old women LIBUSE trial data analysis*. Ceska Gynekol, 2020. **85**(6): p. 368-374.
49. Ronco, G. and P. Giorgi Rossi, *Role of HPV DNA testing in modern gynaecological practice*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018. **47**: p. 107-118.
50. Gilham, C., et coll., *HPV testing compared with routine cytology in cervical screening: long-term follow-up of ARTISTIC RCT*. Health Technol Assess, 2019. **23**(28): p. 1-44.
51. ASCP, *Virus du papillome humain (VPH)*. 2017, Agence de santé publique du Canada.
52. Dickinson, J., et coll., *Recommendations on screening for cervical cancer*. Canadian Medical Association Journal, 2013. **185**(1): p. 35-45.
53. Fedyanova, Y., *Canada isn't making the most of DIY tests for HPV*. CMAJ, 2018. **190**(10): p. E 304.
54. Star, J., et coll., *The First Year of the COVID-19 Pandemic: Changes in Preventive Services in Community Health Centers*. Am J Prev Med, 2022.
55. Malone, C., et coll., *Cost-effectiveness studies of HPV self-sampling: A systematic review*. Prev Med, 2020. **132**: p. 105953.
56. Scan, C.H., *Self-Sampling Devices for HPV Testing*. Canadian Journal of Health Technologies 2021. **1**(12).
57. Jalili, F., et coll., *Assessing the impact of mailing self-sampling kits for human papillomavirus testing to unscreened non-responder women in Manitoba*. Curr Oncol, 2019. **26**(3): p. 167-172.
58. Daponte, A., et coll., *Urine HPV in the Context of Genital and Cervical Cancer Screening-An Update of Current Literature*. Cancers (Basel), 2021. **13** (7).
59. Van Keer, S., et coll., *Clinical and analytical evaluation of the RealTime High Risk HPV assay in Colli-Pee collected first-void urine using the VALHUDES protocol*. Gynecologic Oncology, 2021. **162**(3): p. 575-583.

60. Smith, J.S., et coll., *Male Circumcision Reduces Penile HPV Incidence and Persistence: A Randomized Controlled Trial in Kenya*. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2021. **30**(6): p. 1139-1148.
61. Tobian, A.A., et coll., *Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis*. *N Engl J Med*, 2009. **360**(13): p. 1298-309.
62. Shapiro, S.B., et coll., *Male Circumcision and Genital Human Papillomavirus (HPV) Infection in Males and Their Female Sexual Partners: Findings From the HPV Infection and Transmission Among Couples Through Heterosexual Activity (HITCH) Cohort Study*. *J Infect Dis*, 2022. **226** (7) : p. 1184-1194.
63. Liu, C.M., et coll., *Male circumcision significantly reduces prevalence and load of genital anaerobic bacteria*. *mBio*, 2013. **4**(2): p. e 00076.
64. Malagon, T., et coll., *Sex - and Type-specific Genital Human Papillomavirus Transmission Rates Between Heterosexual Partners: A Bayesian Reanalysis of the HITCH Cohort*. *Epidemiology*, 2021. **32**(3): p. 368-377.
65. CCNI, *Recommandations mises à jour sur les vaccins contre le virus du papillome humain (VPH) : Calendrier de vaccination du vaccin nonavalent contre le VPH à deux doses et utilisation des vaccins anti-VPH chez les populations immunodéprimées*. 2017, Comité consultatif national de l'immunisation : ASPC.
66. Gillison, M.L., A.K. Chaturvedi, and D.R. Lowy, *HPV Prophylactic Vaccines and the Potential Prevention of Noncervical Cancers in Both Men and Women*. *Cancer*, 2008. **113** (10) : p. 3036-3046.
67. Sankaranarayanan, R., et coll., *Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study*. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(1): p. 67-77.
68. Schiller, J.T., X. Castellsague, and S.M. Garland, *A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines*. *Vaccine*, 2012. **30** **Suppl 5**: p. F 123-38.
69. Gilca, V., et coll., *Early use of the HPV 2-dose vaccination schedule: Leveraging evidence to support policy for accelerated impact*. *Vaccine*, 2018. **36** (32 Pt A) : p. 4800-4805.
70. Rubin, R., *Why the "No-Brainer" HPV Vaccine Is Being Ignored*. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 2015. **313**(15): p. 1502-1504.
71. Gomes, J.M., et coll., *Human Papillomavirus (HPV) and the quadrivalent HPV Vaccine among Brazilian adolescents and parents: Factors associated with and divergences in knowledge and acceptance*. *PLoS One*, 2020. **15**(11): p. e 0241674.
72. Goessl, C.L., et coll., *Human papillomavirus vaccine beliefs and practice characteristics in rural and urban adolescent care providers*. *BMC Public Health*, 2022. **22**(1): p. 1322.
73. Dube, E., et coll., *Challenges and opportunities of school-based HPV vaccination in Canada*. *Hum Vaccin Immunother*, 2019. **15** (7-8) : p. 1650-1655.
74. Gilbert, N.L., et coll., *Estimates and determinants of HPV non-vaccination and vaccine refusal in girls 12 to 14 y of age in Canada: Results from the Childhood National Immunization Coverage Survey, 2013*. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2016. **12**(6): p. 1484-1490.
75. Damgacioglu, H., et coll., *Long-term impact of HPV vaccination and COVID-19 pandemic on oropharyngeal cancer incidence and burden among men in the USA: A modeling study*. *Lancet Reg Health Am*, 2022. **8**: p. 100143.
76. Osaghae, I., O.G. Chido-Amajuoyi, and S. Shete, *Healthcare Provider Recommendations and Observed Changes in HPV Vaccination Acceptance during the COVID-19 Pandemic*. *Vaccines (Basel)*, 2022. **10** (9).
77. Righolt, C.H., et coll., *Incidence of anogenital warts after the introduction of the quadrivalent HPV vaccine program in Manitoba, Canada*. *PLoS One*, 2022. **17**(4): p. e 0267646.

78. ASPC, *Vaccin contre le virus du papillome humain : Guide canadien d'immunisation*. 2021, Agence de santé publique du Canada.
79. Oshman, L.D. and A.M. Davis, *Human Papillomavirus Vaccination for Adults Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 2020. **323**(5): p. 468-469.
80. Grewal, R., et coll., *Human papillomavirus (HPV) vaccination across a cascade of knowledge, willingness, and uptake among gay, bisexual, and other men who have sex with men in Canada's three largest cities*. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2021. **17**(12): p. 5413-5425.
81. Gilbert, N.L., et coll., *Estimates and determinants of HPV non-vaccination and vaccine refusal in girls 12 to 14 y of age in Canada: Results from the Childhood National Immunization Coverage Survey, 2013 (vol 12, pg 1484, 2016)*. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2017. **13**(6): p. 1485-1485.
82. PHAC, *Vaccination Coverage Goals and Vaccine Preventable Disease Reduction Targets by 2025*. 2022.
83. Kessels, S.J., et coll., *Factors associated with HPV vaccine uptake in teenage girls: a systematic review*. *Vaccine*, 2012. **30** (24) : p. 3546-56.
84. ASPC, *Couverture vaccinale des enfants canadiens : points saillants de l'Enquête nationale sur la couverture vaccinale des enfants de 2013*. January 2020: Agence de santé publique du Canada.
85. Steben, M., et coll., *A Review of the Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: 10 Years of Clinical Experience in Canada*. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 2018. **40**(12): p. 1635-1645.
86. Deligeoroglou, E., et coll., *HPV infection : immunological aspects and their utility in future therapy*. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2013. **2013**: p. 540850.
87. Chabeda, A., et coll., *Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases*. *Papillomavirus Res*, 2018. **5** : p. 46-58.
88. Ramos da Silva, J., et coll., *A therapeutic DNA vaccine and gemcitabine act synergistically to eradicate HPV-associated tumors in a preclinical model*. *Oncoimmunology*, 2021. **10**(1): p. 1949896.
89. Burki, T.K., *Therapeutic HPV vaccine for cervical intraepithelial neoplasia*. *Lancet Oncol*, 2019. **20**(5): p. e 250.
90. Becker, N.V., et coll., *Utilization of Women's Preventive Health Services During the COVID-19 Pandemic*. *Jama Health Forum*, 2021. **2**(7).
91. Liu, H., et coll., *Impact of COVID-19 Outbreak on the Gynecological Outpatients HPV Infection Rate in Wuhan, China: A Retrospective Observational Study*. *Front Med (Lausanne)*, 2022. **9**: p. 799736.
92. Rodriguez, N. M., et coll., *Leveraging COVID-era innovation for cervical cancer screening : Clinician awareness and attitudes toward self-sampling and rapid testing for HPV detection*. *PLoS One*, 2023. **18**(3): p. e 0282853.
93. Ryan, G., et coll., *Challenges to Adolescent HPV Vaccination and Implementation of Evidence-Based Interventions to Promote Vaccine Uptake During the COVID-19 Pandemic: "HPV Is Probably Not at the Top of Our List"*. *Prev Chronic Dis*, 2022. **19**: p. E 15.
94. Saxena, K., et coll., *Impact of the COVID-19 pandemic on adolescent vaccinations : projected time to reverse deficits in routine adolescent vaccination in the United States*. *Current Medical Research and Opinion*, 2021. **37**(12): p. 2077-2087.
95. Chao, C.R., et coll., *Trends in HPV vaccine administration and HPV vaccine coverage in children by race/ethnicity and socioeconomic status during the COVID-19 pandemic in an integrated health care system in California*. *Vaccine*, 2022. **40** (46) : p. 6575-6580.

96. Murthy, B.P., et coll., *Impact of the COVID-19 Pandemic on Administration of Selected Routine Childhood and Adolescent Vaccinations-10 US Jurisdictions, March-September 2020*. Mmwr-Morbidity and Mortality Weekly Report, 2021. **70**(23): p. 840-845.
97. Turner, K., et coll., *Impact of the COVID-19 pandemic on human papillomavirus (HPV) vaccination among a national sample of United States adults ages 18-45: A cross-sectional study*. Prev Med Rep, 2023. **31**: p. 102067.
98. Daniels, V., et coll., *Impact of reduced human papillomavirus vaccination coverage rates due to COVID-19 in the United States: A model based analysis*. Vaccine, 2021. **39** (20) : p. 2731-2735.
99. White, L.S., et coll., *HPV Vaccination Rates of 7(th) Grade Students After a Strong Recommending Statement from the School Nurse*. J Sch Nurs, 2022: p. 10598405221118824.
100. Beavis, A.L., et coll., *Exploring HPV vaccine hesitant parents' perspectives on decision-making and motivators for vaccination*. Vaccine X, 2022. **12** : p. 100231.
101. Foley, S., J. Nkongu, and M. Fisher-Borne, *Engaging health plans to prioritize HPV vaccination and initiate at age 9*. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2023.
102. Reiter, P. L., et coll., *Advancing Human Papillomavirus Vaccine Delivery : 12 Priority Research Gaps*. Acad Pediatr, 2018. **18** (2 S) : p. S14-S16.
103. Scott, K. and M.L. Batty, *HPV Vaccine Uptake Among Canadian Youth and The Role of the Nurse Practitioner*. J Community Health, 2016. **41**(1): p. 197-205.
104. Rhodes, D., et coll., *Public Health and School Nurses' Perceptions of Barriers to HPV Vaccination in Missouri*. Journal of Community Health Nursing, 2017. **34**(4): p. 180-189.
105. Kreimer, A.R., et coll., *Evaluation of Durability of a Single Dose of the Bivalent HPV Vaccine: The CVT Trial*. Inci-Journal of the National Cancer Institute, 2020. **112**(10).
106. Kreimer, A.R., et coll., *Public health opportunities resulting from sufficient HPV vaccine supply and a single-dose vaccination schedule*. J Natl Cancer Inst, 2022.
107. Barnabas, R.V., et coll., *Single-dose HPV vaccination efficacy among adolescent girls and young women in Kenya (the KEN SHE Study): study protocol for a randomized controlled trial*. Trials, 2021. **22** (1).