



La vaccination des préadolescentes contre les virus du papillome humain (VPH) au Québec et les premières expériences sexuelles

Mémoire

Aime Kazadi Lukusa

Maîtrise en santé communautaire - avec mémoire
Maître ès sciences (M. Sc.)

Québec, Canada

© Aime Kazadi Lukusa, 2018

La vaccination des préadolescentes contre les virus du papillome humain (VPH) au Québec et les premières pratiques sexuelles

Mémoire

Aimé Kazadi Lukusa

Sous la direction de :

Chantal Sauvageau, directrice de recherche
Marie-Hélène Mayrand, codirectrice de recherche

RÉSUMÉ

D'après la théorie de la compensation du risque, la vaccination contre les VPH pourrait entraîner une augmentation des comportements sexuels à risque. Cette étude visait à vérifier si une dose supplémentaire du vaccin Q-VPH administrée entre 13 et 15 ans est associée à la survenue des premiers rapports sexuels chez les filles vaccinées au Québec. L'analyse a été réalisée sur les données recueillies dans le cadre d'un essai randomisé en cours, ICI-VPH. Après avoir toutes reçu deux doses de vaccin Q-HPV en quatrième année, seules les filles du groupe d'intervention ont reçu une troisième 60 mois après la première. Des filles sans expérience sexuelle à la randomisation et ayant répondu au questionnaire de suivi un an plus tard ont constitué notre sous-groupe d'étude. De 1581 filles, 798 (50,5 %) ont reçu une dose supplémentaire de vaccin Q-HPV et 783 (49,5 %) ne l'ont pas reçue (groupe témoin). À la randomisation, les deux groupes présentaient des caractéristiques similaires : âge moyen (14,8 ans), canadienne-française exclusive (70,5 %), naissance au Canada (91,3 %), utilisation de la contraception hormonale (12,0 %) et tabagisme (4,5 %). De même, un an après la randomisation, des proportions similaires de participantes ont débuté une activité sexuelle (17,2 % vs 19,9 % ; p 0,26), ont eu des rapports sexuels avec pénétration (14,9 % vs 16,4 % ; p 0,24) et ont utilisé le préservatif (67,5 % vs 63,4 % ; p 0,57). Deux participantes, une dans chaque groupe, ont signalé une ITS et une dans le groupe témoin a rapporté une grossesse. Dans l'analyse multivariée, l'initiation de l'activité sexuelle était associée à l'origine canadienne-française exclusive (RC 1,5 ; IC : 95 % : 1,1-2,0), au tabagisme (RC 3,0 ; IC : 95 % : 1,8-5,1) et à la contraception hormonale (RC 2,4 ; IC 95 % : 1,7-3,4). Nous n'avons pas observé une association entre le fait d'avoir reçu une dose supplémentaire de vaccin contre les VPH entre 13 et 15 ans et la survenue des premiers rapports sexuels et d'autres comportements sexuels à risque.

ABSTRACT

Some fear that HPV vaccination may lead to an increase in risky sexual behaviours, based on the theory of risk compensation. This study aimed to test whether receiving an additional dose of Q-HPV vaccine between the ages of 13 and 15, would lead to riskier sexual activity over a year, among teenage girls vaccinated in Quebec, Canada. We analyzed data collected as part of an ongoing randomized trial, ICI-VPH, investigating the role of a booster dose of HPV vaccine. All participants received 2 doses of Q-HPV vaccine in fourth grade. The intervention group received vaccine-booster dose 60 months after their first one. We analysed only girls who had no sexual experience at the time of the randomization and who responded to the follow-up questionnaire one year later. Of 1581 girls, 798 (50.5%) received an additional Q-HPV vaccine dose and 783 (49.5%) did not. At the time of randomization, groups showed similar characteristics: the mean age was 14.8 years, 70.5% self-identified as French-canadian only, 91.3% were born in Canada, 12.0% were using hormonal contraception and 4.5% were smokers. In the year following randomization, similar proportions of participants initiated sexual activity (17.2 % vs 19.9 %; p-value 0.26); initiated intercourse (14.9 % vs 16.4 %; p-value 0.24); and used condoms (67.5 % versus 63.4 %; p-value 0.57). Only 2 participants reported an STI (one in each study group), and one reported a pregnancy (in the control group). In multivariate analysis, identifying as French-Canadian only (OR 1.5; 95 % CI: 1.1-2.0), tobacco smoking (OR 3.0; 95 % CI: 1.8-5.1) and hormonal contraception use (OR 2.4; 95 % CI: 1.7-3.4) were associated with sexual activity initiation. We did not observe an increase in risky sexual behaviors in adolescent girls who received an additional dose of HPV vaccine between 13 and 15 years of age.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	iii
ABSTRACT.....	iv
TABLE DES MATIÈRES.....	v
LISTE DES FIGURES.....	viii
LISTE DES TABLEAUX.....	ix
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	x
REMERCIEMENTS.....	xii
AVANT-PROPOS.....	xiii
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 1 - PROBLÉMATIQUE.....	3
1.1. LES VIRUS DU PAPILLOME HUMAIN.....	3
1.1.1. Histoire naturelle de l'infection aux VPH.....	3
1.1.2. Épidémiologie des VPH.....	5
1.1.3. Impacts sur la santé.....	7
1.1.3.1 Impacts sur la santé physique.....	7
1.1.3.2 Impacts psychosociaux associés aux VPH.....	9
1.2. COMPORTEMENT SEXUEL CHEZ LES JEUNES.....	10
1.2.1. Généralités et données internationales.....	10
1.2.2. Enquêtes québécoises sur la santé sexuelle.....	12
1.3. LA VACCINATION CONTRE LES VPH.....	13
1.3.1. Types de vaccins.....	13
1.3.2. Sécurité, efficacité et immunogénicité.....	13
1.3.3. Stratégies de vaccination et couverture vaccinale.....	15
1.3.3.1. Vaccination de routine.....	15
1.3.3.2. Vaccination de rattrapage.....	16
1.3.3.3. Vaccination opportuniste.....	16
1.3.4. Facteurs influençant la vaccination.....	16
1.3.4.1. Facilitants à la vaccination.....	16
1.3.4.2. Barrières à la vaccination.....	17
1.4. ASSOCIATION ENTRE LA VACCINATION CONTRE LES VPH ET LES COMPORTEMENTS SEXUELS.....	19
1.4.1. Populations incluses dans les études antérieures.....	19
1.4.2. Types d'études.....	20
1.4.3. Le nombre de participants.....	22
1.4.4. Indicateurs d'activité sexuelle.....	22
1.5. RISQUE D'AUTRES COMPORTEMENTS.....	24
1.6. PERTINENCE DE L'ÉTUDE ACTUELLE.....	24

CHAPITRE 2 - LES OBJECTIFS.....	26
2.1. Question de recherche.....	26
2.2. Objectif principal	26
2.3. Objectifs secondaires	26
CHAPITRE 3 -CADRE THÉORIQUE.....	27
3.1. THÉORIE DE LA COMPENSATION DU RISQUE.....	27
3.2. FORCES ET FAIBLESSES DE LA THÉORIE.....	31
3.2.1. Forces.....	31
3.2.2. Faiblesses	31
CHAPITRE 4 - DÉMARCHE MÉTHODOLOGIQUE	33
4.1. LE DEVIS DE L'ÉTUDE.....	33
4.2. LA POPULATION À L'ÉTUDE	33
4.3. LA VACCINATION.....	35
4.4. SOURCES ET MÉTHODES DE RECUEIL DES DONNÉES	35
4.5. LES ISSUES	35
4.5.1. Issue principale.....	35
4.5.2. Issues secondaires.....	36
4.5.2.1. Nombre de partenaires sexuels :.....	36
4.5.2.2. Utilisation du condom :	36
4.5.2.3. Survenue d'ITS :	36
4.5.2.4. Survenue de grossesse :	37
4.5.3. Variables indépendantes potentiellement modifiantes ou confondantes.....	37
4.5.3.1. Description des variables.....	37
4.5.3.2. Catégorisation des variables	38
4.6. CALCUL DE LA PUISSANCE STATISTIQUE	41
4.7. PLAN D'ANALYSE.....	41
4.8. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES.....	44
CHAPITRE 5-RÉSULTATS	45
5.1. CARACTÉRISTIQUES SOCIODÉMOGRAPHIQUES	45
5.2. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET SANTÉ SEXUELLE AU SUIVI..	46
5.3. ASSOCIATION ENTRE LES VARIABLES ET LE CONTACT SEXUEL..	49
CHAPITRE 6-DISCUSSION.....	55
6.1. Comportement sexuel.....	55
6.2. Facteurs associés à l'expérience sexuelle.....	59
6.3. Facteurs non associés à l'expérience sexuelle	61

6.4. Théorie de la compensation du risque et VPH	63
6.5. Forces et faiblesses de l'étude	64
CONCLUSION	69
BIBLIOGRAPHIE	71
ANNEXES	83
Annexe 1	83
Annexe 2	84
Annexe 3	98
Annexe 4	99

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Évolution naturelle de l'infection aux VPH	5
Figure 2 : Mécanisme de compensation	30
Figure 3 : Diagramme de flux	34
Figure 4 : Profil (défavorisation matérielle et sociale) selon la matrice des croisements	40

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Variables indépendantes, potentiellement modifiantes ou confondantes	38
Tableau 2 : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques à la randomisation.....	47
Tableau 3 : Caractéristiques cliniques et santé sexuelle un an après le recrutement	48
Tableau 4 : Relation entre le début de l'activité sexuelle et les caractéristiques sociodémographiques et cliniques en analyse univariée.....	51
Tableau 5 : Relation entre l'initiation de l'activité sexuelle et les caractéristiques sociodémographiques et cliniques ajustée pour la variable vaccination (Analyse bivariée).....	52
Tableau 6 : Analyse multivariée des variables associées au début de l'activité sexuelle (avec seulement les variables significatives).	54

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN :	Acide désoxyribonucléique
CAI :	Commission d'accès à l'information
CDC :	Centers for disease control and prevention
CER :	Comité d'éthique de la recherche
CHUL :	Centre hospitalier de l'universitaire Laval
CHUQ :	Centre hospitalier universitaire de Québec
CIQ :	Comité sur l'immunisation du Québec
EQSJS :	Enquête québécoise sur la santé des jeunes du secondaire
ICI-VPH :	Impact des calendriers d'Immunisation contre les VPH
ITS :	Infection transmissible sexuellement
LIBG :	Lésions intraépithéliales de bas grade
LIHG :	Lésions intraépithéliales de haut grade
MSSS :	Ministère de la Santé et des Services sociaux
PRR :	Papillomatose respiratoire récurrente
Q-HPV :	Quadrivalent-HPV vaccine
RAMQ :	Régie de l'assurance maladie du Québec
RC :	Rapport des cotes
SPMP :	Santé publique et médecine préventive
TAHA :	Traitement antirétroviral hautement actif
THR :	Théorie de l'homéostasie du risque
VIH :	Virus d'immunodéficience humaine
VPH :	Virus du papillome humain

*À mon Créateur, le Père de notre Seigneur Jésus-Christ,
À mon épouse Joëlle K et à notre fils Noah-JAD KL*

REMERCIEMENTS

Avant même d'aborder ce mémoire, je ne saurais m'acquitter de cet agréable devoir de remercier tous ceux qui ont de près ou de loin contribué à la réussite de ce travail.

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de mémoire, docteure Chantal Sauvageau qui n'a ménagé aucun effort pour m'accompagner dans ce travail. Elle m'a soutenu tout au long de mes travaux par sa disponibilité et son encadrement malgré ses multiples tâches. Ses qualités scientifiques ainsi que son sens critique, resteront à jamais ancrées dans mon apprentissage.

Ensuite, je remercie ma codirectrice, docteure Marie-Hélène Mayrand pour son sens critique, constructif, ses questions pertinentes et son sens poussé de la recherche. Même au loin, chacune de ses téléconférences demeurait pertinente et favorisait la collégialité. Merci pour tout cet encadrement.

J'aimerais en troisième lieu remercier madame Manale Ouakki, statisticienne à l'équipe de recherche sur la vaccination pour son soutien dans le traitement des données. Ses commentaires et sa participation ont richement contribué à l'exploitation et à la manipulation de la banque de données.

J'adresse mes remerciements à mes collègues résidents en santé publique et médecine préventive de l'Université Laval qui n'ont cessé de m'encourager, me conseiller et aussi me rappeler les échéanciers. Merci aux plus avancés qui souhaitaient que je travaille mieux qu'eux, et aux autres qui me soutenaient étant tous dans le même bateau. Mention spéciale à ceux qui s'y reconnaîtront.

J'aimerais également remercier tout le personnel de l'équipe de recherche en vaccination avec qui j'ai eu à collaborer durant mon séjour dans votre espace de travail. C'était plaisant de travailler avec vous.

Finalement, je ne saurais terminer ce chapitre sans remercier deux personnes. En premier, je remercie Joëlle Kalonga, ma tendre moitié, ma compagne de vie, la femme forte derrière tous mes grands projets, celle qui m'inspire espérance et soutien. En second, je remercie mon fils Noah-JAD Kazadi Lukusa, mon ressourcement, celui qui a fait de moi un père attentionné. Je vous aime.

À tous ceux dont le nom ne se trouve pas sur cette liste, je vous dis merci du fond du cœur.

AVANT-PROPOS

Ce mémoire représente l'aboutissement de la maîtrise en santé communautaire dans le cadre de ma résidence en santé publique et médecine préventive (SPMP) à l'Université Laval.

Cependant, cette recherche a été réalisée pendant une période de transition durant laquelle le programme a changé de nom. Anciennement, maîtrise en santé communautaire, ce programme a reçu l'agrément pour le titre de maîtrise en santé publique. Néanmoins, ce changement ne modifie en rien les objectifs finaux de la formation.

C'est lors de la présentation des enseignants du département de médecine sociale et préventive de la faculté de médecine de l'Université Laval que j'ai choisi ma future directrice de mémoire. Intéressé par la prévention des maladies infectieuses, je n'ai pas éprouvé de difficulté à saisir la circonstance opportune lorsque j'ai échangé avec elle au sujet de son domaine d'expertise, à savoir la vaccination contre les VPH. Dès le début, elle m'a laissé réfléchir de manière autonome sur le choix de mon sujet de recherche. C'est ainsi que j'ai pu maintenir ma réflexion de départ : la vaccination contre les VPH pourrait-elle influencer la survenue de premières relations sexuelles chez les préadolescentes ? Par la suite, j'ai étoffé la réflexion au fur et à mesure que je découvrais la richesse et l'abondance de la littérature existante sur le sujet.

Cela m'a permis d'être incorporé dans son équipe de recherche sur la vaccination contre les VPH et de collaborer avec plusieurs chercheurs dévoués pour leur travail. Parmi ceux-ci, je cite particulièrement ma codirectrice, la statisticienne, le directeur du centre de recherche en immunisation et d'autres personnes qui ont passé mon protocole au peigne fin.

Mon souhait demeure que cette recherche originale devienne une référence dans ce domaine dans notre milieu, et aussi ailleurs.

INTRODUCTION

L'infection aux virus du papillome humain (VPH) est l'infection transmissible sexuellement (ITS) la plus répandue dans le monde (1). Elle atteint presque toutes les personnes sexuellement actives à un moment donné dans leur vie. Suivant le génotype du virus, cette infection peut causer des verrues génitales ou des cancers, dont celui du col utérin (2, 3). Ce n'est qu'en 1974 que les premiers résultats de recherche sur les VPH et le cancer du col utérin ont été publiés (4). Depuis, ce cancer est reconnu comme le premier à avoir été associé aux VPH, car ces derniers y sont virtuellement retrouvés dans tous les cas (2, 3). Le cancer du col occupe la quatrième et la deuxième position respectivement parmi tous les cancers et ceux de la sphère urogénitale, à l'échelle du globe, chez la femme. Au Canada et au Québec, on estime que le cancer du col de l'utérus représente chez la femme 1-2 % de tous les nouveaux cas de cancers (5, 6).

La confirmation de l'étiologie infectieuse du cancer du col a permis la mise en place de procédés spécifiquement applicables aux maladies infectieuses, à savoir la vaccination (7). Pour ce qui est de la vaccination contre les VPH, c'est depuis 2006 qu'elle est reconnue comme efficace pour prévenir les infections par les VPH et les lésions précancéreuses associées (8-12). Ce fait a justifié, à l'échelle mondiale, la mise sur pied de programmes de vaccination contre les VPH, principaux agents incriminés dans le cancer du col de l'utérus (13, 14). La vaccination devrait idéalement être offerte aux filles avant le début de l'activité sexuelle, afin de leur donner une immunité suffisante avant toute exposition à ces virus (15). Ceci est d'autant vrai que la transmission des VPH peut avoir lieu dès les premières expériences sexuelles (16-18). Autrement dit, les préadolescentes non actives sexuellement reçoivent une vaccination contre une infection sexuellement transmissible (19). Indépendamment du type de vaccin, celui-ci permet théoriquement de prévenir 70 % ou 90 % de cancers du col suivant qu'il est bi/quadri ou nonavalent, respectivement (20).

Toutefois, en dépit de l'efficacité du vaccin (10, 21, 22), des barrières existent encore sur le terrain, certaines associées aux professionnels de la santé, aux parents ou tuteurs (23-25). Parmi celles-ci, les principales sont les

connaissances insuffisantes, la crainte des effets secondaires potentiels et les fausses croyances.

L'une des préoccupations soulevées par certaines personnes réside dans le fait que la vaccination pourrait entraîner un début plus précoce de l'activité sexuelle ou une augmentation des comportements sexuels à risque tels que des rapports sexuels non protégés et des partenaires multiples chez les préadolescentes. Selon ces personnes, le faux sentiment de protection contre l'ensemble des ITS pourrait entraîner des comportements plus à risque chez les filles vaccinées. De ce fait, certains parents pourraient ne pas faire vacciner leur fille contre les VPH (19, 26-28). Cette argumentation correspond à ce que l'on nomme « la théorie de la compensation du risque ou de l'homéostasie du risque » (29, 30). Les études faites ailleurs sur cette théorie ont jusque-là montré que celle-ci ne s'applique probablement pas dans le contexte du VPH (31, 32). Néanmoins, des chercheurs reconnaissent que les études doivent se poursuivre pour éclairer toute zone d'ombre, entre autres, par l'utilisation de meilleures approches méthodologiques (31-33) afin de répondre adéquatement à la préoccupation des parents. Cette action pourrait améliorer leur adhésion au programme de vaccination contre les VPH.

Au Québec, l'administration gratuite du vaccin depuis 2008 aux préadolescentes en 4^e année du primaire a permis d'atteindre une couverture vaccinale de 73-80 %, selon les années (34, 35). Dans ce contexte particulier, le but de notre travail est de vérifier si le fait de recevoir une dose supplémentaire du vaccin contre les VPH entre 13 et 15 ans, et ce 5 ans après la dose initiale, est associé à la survenue des premiers rapports sexuels chez les filles vaccinées. Et ce, avec une méthode que les études antérieures sur le sujet n'ont pas utilisée et qui permet de pallier certaines faiblesses identifiées dans ces études précédentes (31, 32).

CHAPITRE 1 - PROBLÉMATIQUE

1.1. VIRUS DU PAPILLOME HUMAIN

1.1.1. Histoire naturelle de l'infection aux VPH

Les papillomavirus forment une classe de virus à double brin d'ADN, du genre Papillomavirus de la famille des Papillomaviridae (36). À travers le monde, des centaines de génotypes du virus du papillome existent, parmi lesquels plus de 200 ont été isolés chez l'humain (37-39). Ces virus demeurent des espèces très spécifiques puisque les virus du papillome humain (VPH) infectent seulement les humains. La classification des VPH est basée suivant plusieurs critères en fonction de leur biologie, de leur tropisme ou de leurs effets (37). D'après l'analyse des séquences de leur ADN, ils sont classés en 5 genres à savoir alpha, bêta, gamma, nu et mu. En fonction de leur tropisme tissulaire, les VPH peuvent être subdivisés en deux catégories : cutanée et muqueuse (40). Et concernant les effets sur les tissus ou les pathologies en cause, on distingue les virus à faible et à haut risque pour le cancer. Ainsi, on sait que les VPH du genre bêta et gamma entraînent généralement une infection asymptomatique chez les personnes immunocompétentes et peuvent être détectés dans la peau et dans les rinçages muqueux pour le genre gamma (37). La plupart des VPH carcinogènes ou à haut risque pour le cancer se trouvent dans le genre alpha (37, 40). Les VPH les plus couramment associés aux cancers cervicaux chez la femme demeurent les 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 66 (41), tandis que les autres cancers anogénitaux et ceux de la tête et du cou sont essentiellement associés au type 16 et parfois au type 18.

L'infection par les VPH anogénitaux est habituellement transmise par contact prolongé peau à peau, peau à muqueuse et muqueuse à muqueuse (42). Contrairement à certaines autres ITS, l'infection par les VPH anogénitaux n'est pas associée à des symptômes immédiats comme les démangeaisons, les brûlures ou les écoulements (7, 43). Les VPH sont souvent retrouvés dans le tractus anogénital des hommes et femmes avec ou sans lésions (44). Leur contribution comme agent et facteur nécessaire dans la genèse des maladies

est établie dans plusieurs cancers anogénitaux et ceux de la région de la tête et du cou, ainsi que dans les verrues génitales (2, 3, 7). Toutefois, le rôle des VPH dans les cancers des autres sites demeure discutable (38). Ce fait explique pourquoi les prévalences disponibles sont principalement rapportées par rapport à ces deux sites anatomiques (anogénital et la région de la tête et du cou) (41).

Contrairement aux cycles d'autres virus, celui des VPH nécessite la présence de cellules épithéliales encore en croissance pour se réaliser (7). Une fois que l'effraction atteint la couche la plus basale, le virus active 3 gènes qui possèdent une activité proliférative à la base des lésions pathologiques (7, 45). Dans ces cellules, l'expression du gène viral est largement supprimée. Toutefois, l'évolution naturelle chez les femmes montre que la plupart des infections aux VPH du col utérin demeurent asymptomatiques. Aussi, plus de 90 % de celles détectées au col se résolvent spontanément en 6-24 mois (7, 46). Parmi le 10 % d'infections qui deviennent persistantes, 3-4 % peuvent progresser en une série de lésions intraépithéliales de bas grade (LIBG), de lésions intraépithéliales de haut grade (LIHG) ou de cancer 12-15 ans après l'infection initiale (46). Ainsi, une fois l'infection acquise, trois évolutions sont possibles suivant l'interaction du virus avec le système immunitaire de l'hôte et plusieurs autres facteurs : une clairance virale, une latence virale ou une progression vers des lésions (37). Par ailleurs, les anticorps acquis par le biais d'une infection naturelle offrent une protection modeste contre une infection ultérieure et la durée de l'immunité après une infection naturelle n'est pas connue (47, 48). En plus d'une réponse immunitaire lente et faible (49), seulement 50-60 % de femmes développent des anticorps sériques mesurables aux VPH après une infection naturelle (41, 50).

La figure 1 résume l'évolution naturelle de l'infection aux VPH chez l'hôte, ainsi que les différents facteurs qui interviennent dans la modulation de la pathologie (51). Bien que l'histoire naturelle de l'infection aux VPH soit ainsi résumée, en réalité beaucoup de mécanismes demeurent à élucider, compte tenu de l'existence d'une grande variabilité tant du virus, de l'hôte, que de l'environnement (52).

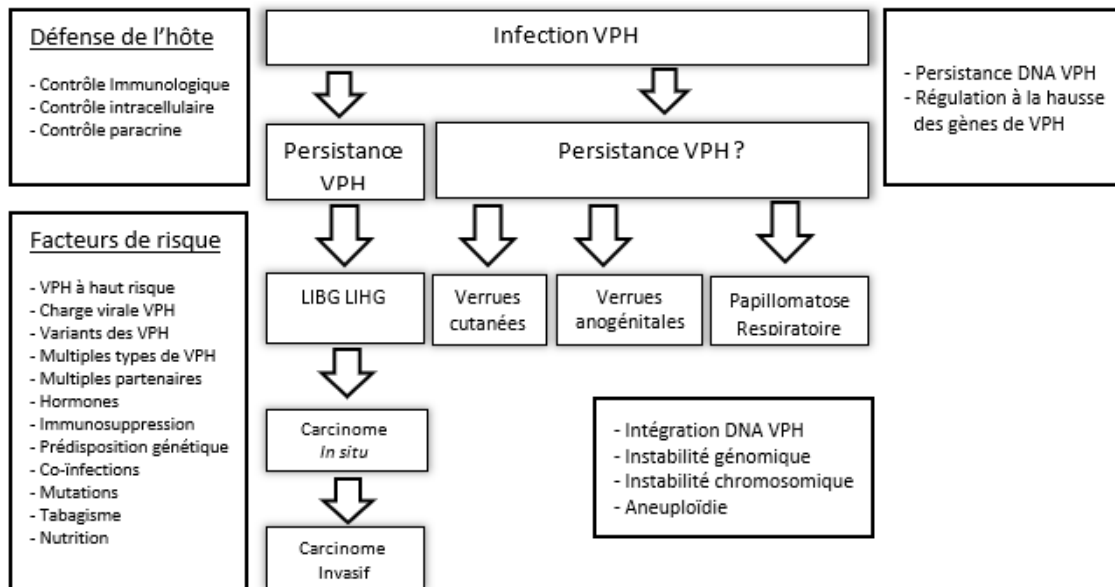


Figure 1. Évolution naturelle de l'infection aux VPH. [Adapté de Mammas IN, dans Eur J Pediatr (2009) 168 : page 268]

1.1.2.Épidémiologie des VPH

Le Centre américain de contrôle et de prévention des maladies (CDC) estime que l'infection aux VPH est l'ITS la plus répandue dans le monde (1). Sa prévalence standardisée pour l'âge chez les femmes à l'échelle mondiale varie sensiblement suivant les régions (53) ainsi que la présence et la sévérité des lésions évaluées (54). Elle varie aussi d'après la technique de laboratoire utilisée pour la détection du virus (54). En effet, la bonne sensibilité de l'analyse par PCR permet d'avoir des prévalences plus élevées (55).

La prévalence de l'infection aux VPH est estimée entre 10,4-12,6 % chez les femmes avec une cytologie normale (40, 54, 56). Celle-ci atteint jusqu'à 99,7 % chez celles avec un cancer cervical invasif (40, 54). Les proportions les plus élevées sont retrouvées en Afrique de l'Est avec une prévalence ajustée pour l'âge de 31,6 % et celles les plus basses en Asie du Sud-est correspondant à 6,2 % (56). Comparée à l'Europe, la prévalence en Afrique est 5 fois plus élevée (53). Dans une étude transversale de près de 20 000 femmes âgées de 15-74 ans sans lésions cervicales, la prévalence des VPH standardisée selon l'âge pouvait varier de plus de 10 fois entre les différentes populations (57). Aussi, il y avait une relation inverse entre l'âge et la prévalence des VPH dans de nombreux pays, mais dans les zones les plus pauvres, la prévalence des VPH était élevée dans tous les groupes d'âge (53, 56, 58).

Puisque l'infection aux VPH est une ITS, il est aussi important de connaître sa prévalence chez les hommes. Celle-ci est plus élevée chez ceux qui sont sexuellement actifs (59), sans pour autant avoir un pic dans une tranche d'âge donnée comme c'est le cas chez les femmes (60). Suivant différentes études et régions géographiques, sa prévalence varie de manière importante qu'il s'agisse des hommes à bas ou à haut risque sexuel. Elle a varié de 1-84 % chez les hommes à haut et de 2-93 % chez ceux à bas risques (60). Le pic est large et ne se concentre pas seulement aux plus jeunes comme chez la femme.

Avec une telle prévalence, les femmes et les hommes sexuellement actifs peuvent être exposés aux VPH dès leurs premières expériences sexuelles (14). L'infection aux VPH est retrouvée à des taux plus élevés chez les jeunes femmes de moins de 25 ans sexuellement actives. Ce qui a amené à considérer le genre, le jeune âge et l'activité sexuelle parmi ses facteurs de risque (55). Les études montrent des prévalences plus élevées chez les filles ayant eu des rapports sexuels (21). Toutefois, chez celles sans aucune expérience elle n'est pas nulle, puisqu'il y a une transmission potentielle par le contact peau à peau (41).

Cependant, en dix ans d'existence (13, 61), la mise en place de la vaccination a particulièrement modulé la prévalence des VPH et des lésions y étant associées (62). Ceci est d'autant plus vrai pour les types de virus ciblés par les vaccins disponibles depuis 2006 et pour certains types non vaccinaux (63-65). En effet, avant l'ère de la vaccination contre les VPH, la prévalence des virus vaccinaux (6,11, 16 et 18) n'était modulée que par le comportement sexuel et des caractéristiques de l'hôte. Alors que dans l'ère post-vaccinale, la prévalence des virus change aussi suivant la couverture vaccinale, le type de vaccins et l'effet de la vaccination (10). Ainsi, plusieurs pays voient leurs prévalences de VPH réduites depuis la mise en place des programmes de vaccination (13). Néanmoins, cette modification n'est pas uniforme puisque les programmes diffèrent suivant les pays et même suivant les régions dans un même pays (61). En Australie, la prévalence des VPH auprès des femmes de 18-24 ans fréquentant les centres de planification familiale est passée de 28,7 % à 6,7 % pour les souches vaccinales et de 37,6 à 30,8 % pour les

souches non vaccinales (66). L'hypothèse la plus probable à la base de cet effet est la présence d'une immunité croisée, offrant une protection croisée contre des types non vaccinaux, alors que le remplacement des virus vaccinaux par les non vaccinaux est très peu probable (67, 68). En général dans plusieurs pays développés, la prévalence des infections aux VPH 16 et 18 a diminué de 68 % entre la période avant et celle après la vaccination (10, 69). Nous pouvons extrapoler le même effet lorsque le vaccin nonavalent, déjà commercialisé, sera largement utilisé dans les programmes nationaux existants (64, 65).

1.1.3. Impacts sur la santé

Dans la majorité des cas, l'infection aux VPH n'a aucun impact sur la santé puisque l'infection reste asymptomatique (1, 38, 39, 43) et disparaît en dedans de 6-24 mois à la suite d'une réponse immunitaire à médiation (7, 37). Dans le cas contraire, l'infection aux VPH peut avoir un impact sur la santé tant physique que mentale, et ce, à différents degrés.

1.1.3.1 Impacts sur la santé physique

Alors que certaines infections par des VPH produiront des lésions bénignes, d'autres en produiront des malignes (42). Les maladies dues aux VPH englobent les verrues cutanées et anogénitales, la papillomatose respiratoire récurrente et les cancers (36, 42, 51). Les facteurs modulateurs de cette évolution sont notamment le génome viral, le génome de l'hôte, le type d'épithélium infecté et les facteurs environnementaux tels que ceux indiqués à la figure 1 (39, 51).

1.1.3.1.1 Les verrues anogénitales

Les verrues anogénitales demeurent les lésions bénignes liées aux VPH les plus rapportées qui soient reliées à la santé physique chez les personnes sexuellement actives (43, 70). Ces lésions possèdent un haut degré de contagiosité avec un taux de transmission supérieur à 60 % et peuvent se disséminer rapidement (42). Sans aucun traitement, elles évoluent naturellement vers une résolution en dedans de deux ans (51). Les verrues génitales peuvent prendre du volume, devenir nombreuses ou régresser

spontanément (42). Différentes approches thérapeutiques existent avec des résultats satisfaisants (71).

1.1.3.1.2 La papillomatose respiratoire récurrente

La papillomatose respiratoire récurrente (PRR) est une maladie du tractus aérodigestif supérieur causée par l'infection aux VPH (72). Elle survient surtout chez l'enfant, suite à une contamination verticale (51) et elle est plus rare chez l'adulte (51, 73). Le facteur de risque retrouvé chez l'adulte reste le nombre élevé de partenaires sexuels à vie (73). Bien que généralement considérée bénigne, elle demeure une tumeur potentiellement mortelle par sa possibilité à obstruer les voies respiratoires (51). Cette maladie évolue de manière imprévisible allant d'une maladie bénigne avec une rémission spontanée à une maladie sévère avec une dissémination pulmonaire massive qui nécessite l'intervention chirurgicale (51, 72). Le traitement chirurgical dépend du degré de l'atteinte des voies respiratoires et la vaccination contre les VPH pourrait jouer un rôle potentiellement important dans le futur (51, 72).

1.1.3.1.3 Les cancers

Les VPH sont associés à une large variété de pathologies graves. Celles-ci incluent essentiellement les cancers de la région oropharyngienne et anogénitale (38, 42). En effet, la vaste majorité (90-99 %) des cancers cervicaux utérins, la plupart des cancers anaux (91 %), près des trois quarts (70 %) des cancers de la tête et du cou, les trois quarts (75 %) des cancers vaginaux et deux tiers des cancers du pénis et de la vulve sont associés aux VPH (42, 74, 75). Les VPH les plus fréquemment retrouvés dans ces cancers sont les types 16 et 18 (38, 40, 42). D'autres types de VPH sont considérés posséder un potentiel carcinogène (42). D'après l'évaluation du risque de cancérogénicité pour l'homme de l'agence internationale pour la recherche sur le cancer, les VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59 devraient être considérés comme cancérogènes pour l'homme (Groupe 1), le génotype 68 comme probablement cancérogène pour l'homme (Groupe 2 A), tandis que les VPH 26, 53, 66, 73 et 82 devraient être considérés comme pouvant être cancérogènes pour l'homme (Groupe 2 B) (76, 77). La prévention du cancer du col passe par des stratégies de dépistage (test VPH et test Pap) (78), par la vaccination contre les VPH (12) ou par la monogamie exclusive, à vie (15). Les activités de

dépistage des anomalies cervicales ont permis de réduire la mortalité du cancer du col (78). La tendance actuelle consiste à incorporer le dépistage des VPH dans les algorithmes cliniques afin d'augmenter la sensibilité des protocoles (79, 80). Le dépistage continue à être offert en complément à la vaccination disponible depuis 2006 (12). Toutefois, le fardeau économique et psychologique engendré par le dépistage demeure considérable. En effet, aux millions de tests réalisés s'ajoutent le suivi de tests anormaux et le traitement de lésions précancéreuses (81). Les femmes chez qui on a diagnostiqué une néoplasie cervicale intraépithéliale présentent un risque obstétrical plus élevé pour la prématurité. Ce risque semble augmenter davantage avec le traitement excisionnel qu'ablatif (82)

1.1.3.2 Impacts psychosociaux associés aux VPH

Les impacts psychosociaux peuvent être liés aux condylomes génitaux et aux lésions précancéreuses ou cancéreuses (83). Ces impacts touchent un spectre large et varié. Cela comprend les inquiétudes et les préoccupations, l'impact émotionnel, l'impact sexuel, la colère, la stigmatisation, l'atteinte à l'image de soi et enfin des difficultés dans les rapports avec le partenaire et avec le personnel médical (83-86).

Comparées aux autres conditions associées aux VPH (pap test anormal, néoplasie cervicale intraépithéliale et test positif aux VPH à haut risque), les verrues génitales possèdent le plus grand score d'impacts psychosociaux (83). En effet, leur présence entraîne un haut degré de détresse et un sentiment de honte, car la présence d'une ITS est perçue comme une conséquence de la promiscuité (83). Les résultats anormaux du Test Pap quant à eux peuvent entraîner de l'anxiété due à des craintes de stigmatisation et à celles de développer un cancer (87, 88).

1.2. COMPORTEMENT SEXUEL CHEZ LES JEUNES

1.2.1. Généralités et données internationales

Le changement dans le comportement sexuel fait partie des caractéristiques de l'adolescence, ensemble avec les modifications corporelles et psychologiques (89). Le comportement psychosexuel des adolescentes est donc affecté non seulement par les modifications hormonales, mais aussi par l'environnement dans lequel elles vivent (90, 91). C'est ainsi que certains ont pensé que la désinhibition comportementale à l'adolescence est influencée par une prédisposition génétique et par des facteurs environnementaux (90, 92). Ainsi, le milieu familial, l'école et les croyances religieuses peuvent influencer leur comportement sexuel et l'expression de leur sexualité (93-95). Aussi, une association a été retrouvée entre l'activité sexuelle des jeunes et les facteurs socio-économiques. Les rapports sexuels demeurent plus fréquents chez les adolescents dont la mère vit seule, qui vivent dans un logement subventionné, ceux issus de familles nombreuses et ceux dont les mères avaient un niveau faible de scolarité, moins d'accès à un revenu et ceux des parents de basse classe sociale (95). De même, un lien existe entre le comportement des parents et le comportement sexuel à risque chez les adolescents (96). Les adolescents dont les parents ont un comportement à risque pour la santé (tabagisme, alcool, drogues) restent particulièrement susceptibles d'être sexuellement actifs et d'avoir des relations sexuelles avant 15 ans (97, 98). La consommation d'alcool est aussi reconnue comme un facteur de risque d'ITS (99).

Les enquêtes américaines « National Survey on Family Growth » ont rapporté que jusqu'à 18 % (100) voire 28 % de femmes (101) ont décrit leur première relation sexuelle comme n'étant pas vraiment consensuelle, respectivement pour les cycles 2006-2010 et 1991-1995. Ce fait augmente en partie leur susceptibilité aux comportements sexuels à risque. Les filles ayant rapporté des expériences sexuelles coercitives avaient également rapporté plus d'ITS (101).

En effet, parmi les facteurs qui augmentent le risque de transmission des ITS figurent l'initiation à des relations sexuelles à un jeune âge, le nombre de partenaires sexuels et les relations sexuelles non protégées. Ces trois facteurs sont souvent retrouvés chez les adolescentes qui initient leurs premières relations sexuelles avant 14 ans (102). Lara et coll. (2016) rapporte que ces filles sont moins susceptibles d'utiliser la contraception à cette occasion, prennent plus de temps avant de commencer à l'utiliser dans les relations sexuelles ultérieures, sont plus susceptibles d'avoir plusieurs partenaires sexuels, et possèdent un risque plus élevé pour une ITS (103).

Pour l'infection aux VPH génitaux, les facteurs de risque principaux aux ITS demeurent : les partenaires multiples (17, 104) et le jeune âge lors des premiers rapports sexuels (18, 55). Les adolescentes et les jeunes femmes adultes sexuellement actives se trouvent plus à risque et ont des taux d'infections plus élevés comparativement aux femmes de plus de 25 ans et aux hommes (105). Chez les hommes, des résultats contradictoires sont rapportés. Partridge trouve que la prévalence des VPH génitaux et la séroprévalence des anticorps anti-VPH semblent être plus faibles chez les hommes comparés aux femmes dans des populations d'âges similaires (70). L'explication demeure encore hypothétique : une charge virale, une incidence ou une durée d'infection plus faible, ou une faible réponse immunologique en anticorps chez les hommes (70). Par contre, McQuillan trouve des prévalences des VPH génitaux plus élevées chez les hommes (45,2 %) que chez les femmes (25,1 %) (106). Chez les hommes, la prévalence des VPH, largement variable (105), est plus élevée chez ceux avec expérience sexuelle (52 %) comparée à celle chez ceux ne rapportant pas d'activité sexuelle avec pénétration (25 %) (59).

Le tabagisme est aussi retrouvé parmi les facteurs de risque (104, 107). Quant aux facteurs de risque pour l'infection orale aux VPH, Golusinski a trouvé le jeune âge, le genre féminin, les habitudes sexuelles et le tabagisme (108, 109).

1.2.2. Enquêtes québécoises sur la santé sexuelle

Les *Enquêtes québécoises sur la santé des jeunes du secondaire* (EQSJS) s'inscrivent dans le cadre de l'application de la Loi sur la santé publique (L.R.Q., c. S-2.2). Celle-ci prescrit la réalisation de telles enquêtes afin d'obtenir des renseignements nécessaires à la surveillance continue de l'état de santé de la population. Celle de 2010-2011 constitue la plus récemment réalisée auprès d'un échantillon représentatif des jeunes du secondaire (110).

D'après cette enquête, au Québec, les adolescents sont exposés de plus en plus à du contenu sexuel explicite tant à la télévision, dans les magazines, que sur internet, durant les deux dernières décennies (111). En dépit de ce constat, il ne semble pas y avoir de diminution de l'âge au premier rapport sexuel ou d'augmentation du nombre de partenaires sexuels en comparaison aux décennies antérieures (111).

Les faits issus de l'EQSJS 2010-2011 donnent un portrait détaillé du comportement sexuel des jeunes du secondaire de 12 à 17 ans au Québec. Les données issues de cette enquête portent sur les expériences sexuelles consensuelles. En effet, 37 % ont déclaré avoir eu des relations sexuelles consensuelles (orales, vaginales ou anales) au moins une fois au cours de leur vie ; 10 % déclarent avoir eu leur première relation sexuelle avant l'âge de 14 ans et 52 % des élèves affirment avoir eu leur première relation sexuelle avant l'âge de 17 ans. En plus, 68 % et 51 % de ceux ayant expérimenté respectivement des relations vaginales et anales ont utilisé un condom lors de leur dernière relation ; environ 3 sur 10 disent avoir eu des relations avec « 3 partenaires ou plus » dans leur vie. Des proportions plus élevées se retrouvent chez ceux qui fument la cigarette ou qui ont consommé de l'alcool ou de la drogue au cours de leur vie (110). Aussi, on a observé des proportions moindres d'élèves de 14 ans et plus ayant eu des relations sexuelles chez ceux qui vivent avec leurs deux parents biologiques ou adoptifs (famille biparentale) ou dont au moins un parent présente une scolarité élevée. La même tendance est rapportée chez ceux avec des parents qui sont nés à l'étranger ou qui sont nés eux-mêmes à l'étranger ou qui vivent dans un milieu très favorisé.

1.3. VACCINATION CONTRE LES VPH

1.3.1.Types de vaccins

À ce jour, trois types de vaccins efficaces existent contre les VPH produits par deux firmes pharmaceutiques (79, 112). Le premier est le vaccin bivalent Cervarix® commercialisé par la firme GlaxoSmithKline. Il protège contre les VPH 16 et 18, qui à eux seuls sont à la base de 70 % de cancers du col utérin (113). Il est homologué pour les filles seulement (64, 114). Le deuxième est le vaccin quadrivalent Gardasil® de la firme Merck. En plus des types 16 et 18, il protège contre les VPH 6 et 11 lesquels sont à la base de presque toutes les lésions non cancéreuses cliniquement visibles à savoir les verrues anogénitales et les papillomes laryngés (42). Il est homologué pour les filles et les garçons(115). Le troisième est le vaccin nonavalent Gardasil9® de la firme Merck, également homologué pour les filles et les garçons(116). En plus des 4 types de VPH déjà contenus dans le vaccin quadrivalent, il contient les types 31/33/45/52/58 qui causent, avec les types 16 et 18, jusqu'à 90 % des cancers du col de l'utérus (76).

Tous ces vaccins sont produits par la technologie recombinante qui permet la synthèse de la protéine virale principale L1 (117, 118). Ils n'ont donc aucun potentiel infectieux ou oncogène, car ils ne contiennent aucun ADN viral (117). Ils sont administrés par injection intramusculaire en deux ou trois doses selon l'âge et certaines conditions (117, 119).

1.3.2.Sécurité, efficacité et immunogénicité

Il est établi que les vaccins contre les VPH possèdent une immunogénicité supérieure à celle de l'infection naturelle, car les titres d'anticorps induits par la vaccination sont jusqu'à 60 fois plus élevés que ceux produits après une infection naturelle (48). Cependant, l'intensité de cette réponse immunitaire n'est pas uniforme à tous les âges. En effet, une meilleure réponse immunitaire post-vaccinale est retrouvée chez les 9 -15 ans avec des titres d'anticorps 1.7-2.7 supérieurs à ceux trouvés chez les 16-23 ans (120). Le vaccin bivalent démontre une plus grande immunogénicité (121, 122). Par exemple, les titres

d'anticorps contre le VPH 18 restent élevés avec une séropositivité maintenue à 100 % jusqu'à 8,4 ans après la série vaccinale pour le vaccin bivalent et à 60,3 % jusqu'à 5 ans pour le vaccin quadrivalent (123). D'après les recherches en cours, le CDC affirme que les vaccins bivalent et quadrivalent conservent leur efficacité pendant au moins 8-10 ans (124). La durée de protection n'est pas encore connue, les études se poursuivent.

L'efficacité du vaccin est largement reconnue à ce jour (20, 66, 105, 125). Depuis la commercialisation du premier vaccin et la mise en place des programmes de vaccination contre les VPH, l'épidémiologie de cette infection a changé dans les populations ciblées (10). La baisse de la prévalence semble aller au-delà des souches vaccinales suggérant une protection croisée pour des VPH non ciblés par les vaccins utilisés (117, 123). Dans quelques pays, les études montrent une baisse de la prévalence de l'infection aux VPH et de ses conséquences : États-Unis (126), Angleterre (69), Australie (66, 127). Dans une récente méta-analyse sur les effets de la vaccination, les auteurs concluent que non seulement celle-ci est très efficace envers les types ciblés, mais qu'elle entraîne aussi une protection croisée (10).

Au-delà de l'efficacité, les vaccins bivalent, quadrivalent et nonavalent contre les VPH ont une bonne sécurité (128, 129). Dans la plupart des rapports de vaccination, après que des millions de doses aient été administrées, aucune préoccupation majeure n'a été soulevée (13, 64, 130, 131). Néanmoins, quelques inquiétudes ont été rapportées sans être appuyées par des données probantes. La première est que le vaccin serait associé à une incidence accrue des maladies neurologiques ou auto-immunes telles que la sclérose en plaques, la névrite optique, la myélite transverse, l'encéphalomyélite aiguë disséminée et la neuromyélite optique (64). La deuxième est survenue au Japon de quelques cas de syndrome douloureux régional complexe, ayant même entraîné la suspension du programme de vaccination depuis 2013 (64). Pour toutes ces préoccupations, des études solides n'ont trouvé aucun lien avec la vaccination (124, 128, 130-134).

À l'inverse, plusieurs effets locaux ont été associés aux vaccins, dont les plus fréquents sont : l'érythème, la douleur et l'œdème (130, 131). Ils sont

effectivement plus fréquents et plus sévères dans les groupes vaccinés comparés aux groupes placebos (48, 135). Ces effets secondaires sont habituellement de courte durée (117). Des effets secondaires systémiques ont également été observés incluant la fièvre, les nausées, les vertiges, la syncope, la fatigue, les céphalées et la myalgie (64, 117). Par ailleurs, l'administration concomitante avec les autres vaccins de l'enfance et de l'adolescence est bien tolérée (117).

1.3.3.Stratégies de vaccination et couverture vaccinale

Dans le monde, des stratégies variées de vaccinations contre les VPH ont été élaborées par différents gouvernements (13). Elles découlent de la nécessité de protéger le maximum de personnes contre les VPH en fonction des moyens disponibles (13, 117). Lorsqu'un programme existe, les stratégies suivantes sont utilisées : vaccination réalisée à l'école ou dans les centres de santé, administrée par des médecins ou des infirmières, vaccination de masse par les services de santé publique, ou une combinaison des stratégies précédentes (61). Ces stratégies influencent en partie la couverture vaccinale puisque celle-ci dépend aussi d'autres facteurs. Parmi eux se trouvent l'influence du personnel médical (136), l'existence ou non d'un programme public de vaccination (61), le type de programme (13, 124, 126), l'ethnicité (137) et le contexte socio-économique (138). Dans l'ensemble, les pays avec un programme scolaire et un financement public possèdent une meilleure couverture vaccinale comparée à celles observées avec des programmes opportunistes, axés sur les soins de santé primaires (13).

1.3.3.1. Vaccination de routine

La vaccination de routine signifie que celle-ci est recommandée et offerte à toute personne appartenant à un groupe cible donné et permettant généralement un meilleur rapport coût-bénéfice (139). L'âge ciblé par ce type de vaccination pour les VPH varie de 9-26 ans suivant les pays (13). Au Québec, cette vaccination cible les jeunes en 4^e année du primaire (135). Cependant, seuls 35 % des pays considèrent la vaccination contre les VPH parmi les vaccins de routine chez les adolescents (140). De plus, les

couvertures vaccinales restent sous les cibles fixées par les autorités compétentes dans plusieurs pays (13, 141).

1.3.3.2. Vaccination de rattrapage

Cette stratégie est utilisée pour atteindre les personnes n'ayant pas bénéficié de l'offre de la vaccination de routine. Dans le contexte des VPH, le rattrapage cible les personnes plus âgées de 13-26 ans en fonction de l'âge de l'éligibilité lors de la vaccination de routine (13). Les consultations opportunistes des filles seraient une bonne occasion de leur fournir les informations nécessaires du programme de rattrapage et de les encourager à y participer(142). Au Québec, un rattrapage a été réalisé en troisième secondaire de 2008 à 2013 pour les filles en troisième secondaire. Le vaccin demeure gratuit pour les filles jusqu'à l'âge de 17 ans et pour certains groupes de femmes et d'hommes jusqu'à 26 ans (11, 143).

1.3.3.3. Vaccination opportuniste

Comme son nom l'indique, ce type de vaccination utilise le moment de la fréquentation d'un service de santé en guise de situation opportune à l'offre de la vaccination. Elle offre par conséquent des couvertures vaccinales faibles comparées à la vaccination de routine (13).

1.3.4.Facteurs influençant la vaccination

Les facteurs qui influencent la vaccination contre les VPH peuvent être humains ou structureaux (144). Ainsi, le système de santé, la qualité de l'offre, son coût et l'accessibilité peuvent faciliter ou non la vaccination (13, 117). Au-delà de ces facteurs, nous passons en revue ceux qui agissent comme des facilitateurs ou des barrières du point de vue individuel.

1.3.4.1. Facilitants à la vaccination

Valentino et al (2013) identifient certains facteurs d'acceptation de la vaccination contre les VPH. Parmi eux on trouve la recommandation des professionnels de santé, les avantages perçus du vaccin, les perceptions du parent ou de la patiente quant à la susceptibilité à la maladie et la gravité de la maladie elle-même (105).

Il ressort des parents que le fait de recevoir les recommandations de la part d'un professionnel de la santé (médecin, infirmière ou autre) demeure un pilier dans la réussite de la vaccination (27, 145-149). À l'opposé, ils ont tendance à décliner la vaccination lorsque les recommandations pour celle-ci sont reçues d'un professionnel de la santé autre qu'un médecin ou une infirmière (150, 151). Ainsi, lorsqu'un médecin ou une infirmière pour une raison quelconque ne recommande pas la vaccination, cette dernière a peu de chance d'être réalisée (105). Dans le même sens, lorsque les enfants sont encouragés par leurs parents ou par une autre personne de l'entourage, cela influence favorablement la vaccination contre les VPH (145, 148, 152). Lorsque les parents perçoivent un risque élevé par rapport aux VPH, ils restent favorables à la vaccination de leurs filles (14, 146, 147). De même, la couverture vaccinale est plus élevée chez les jeunes dont les parents sont eux-mêmes en faveur de la vaccination contre les VPH (27, 138, 145).

1.3.4.2. Barrières à la vaccination

Les barrières à la vaccination ont une triple origine. Elles peuvent provenir des parents ou tuteurs, des jeunes filles elles-mêmes, ou des dispensateurs des soins (105).

Chez les parents, la principale barrière réside dans le manque de connaissances sur les VPH (105). L'âge de l'enfant ainsi que la faible perception du risque de l'infection aux VPH influencent la vaccination. En effet, certains parents préfèrent attendre jusqu'à ce que leur fille devienne plus âgée ou s'approche de l'adolescence (27, 105, 147). L'appartenance à un groupe ethnique ou culturel minoritaire influe négativement sur la couverture vaccinale, constat fait dans différentes régions que ce soit en Amérique, en Europe ou en Asie (25, 145, 146, 150, 153). Les inquiétudes sur la sécurité du vaccin restent un facteur important retrouvé dans plusieurs études (27, 145, 150, 153, 154). Le niveau socio-économique bas est retrouvé comme un déterminant important de la couverture vaccinale aux VPH même dans les régions développées qui possèdent un programme gratuit de vaccination (138, 149, 154). Son effet est encore plus magnifié dans les pays ou régions où la vaccination n'est pas offerte gratuitement, et que le coût des vaccins demeure élevé (150). Quelques exceptions existent comme en Afrique du Sud où la couverture vaccinale

élevée était associée à un contexte socioculturel particulier de VIH, de violence sexuelle et de pauvreté (152). Contrairement à ce qui a été démontré dans les études précédemment décrites, le niveau élevé d'éducation a été retrouvé parmi les facteurs de barrières à la vaccination dans une étude canadienne (27). Enfin, l'absence de recommandation du vaccin par un professionnel de santé est aussi souvent nommée comme une barrière (105).

Chez les adolescentes et jeunes adultes, les préoccupations sur la sécurité du vaccin, le manque de recommandation d'un professionnel de santé et le manque de moyens financiers dans le contexte de vaccination payante forment les principales barrières constatées en post-implantation (25, 105, 144). Aussi, d'autres barrières existent telles que le respect des opinions des parents (144, 155), les attitudes négatives envers la vaccination et les fausses idées reçues (105). En effet, parmi celles qui déclinent l'offre de la vaccination, circulent les idées telles que : il n'y a pas de besoin, le vaccin ne fonctionne pas, le fait d'être non sexuellement active et être marié dans un mariage monogame est suffisant.

Chez les professionnels de la santé, il y a également une variation dans les connaissances. Le fait de penser que le test Pap suffirait puisque les lésions du col évoluent lentement (105) et l'inconfort à discuter de la sexualité avec les parents et les adolescentes réduiraient la recommandation du vaccin contre les VPH par les dispensateurs des soins. En effet, aux États-Unis, les professionnels de la santé discutaient de la vaccination dans la moitié du temps, et de plus celle-ci n'était fortement recommandée que dans 15-20 % du temps (105).

1.4. ASSOCIATION ENTRE LA VACCINATION CONTRE LES VPH ET LES COMPORTEMENTS SEXUELS

Plusieurs études ont été menées antérieurement sur les comportements sexuels à la suite de la vaccination contre les VPH. Deux revues systématiques sur le sujet (31, 32) ont inclus un total de 23 études publiées entre 2011 et 2015. Pour les détails, l'Annexe 1 peut être consultée. Parmi ces études ayant permis aux revues systématiques de conclure à une absence de relation entre la vaccination contre les VPH et le comportement sexuel, dix-neuf des vingt-trois n'ont pas rapporté d'association entre la vaccination et différents indicateurs de comportement sexuel à risque (156-159). Une troisième revue systématique différente des deux précédentes a étudié l'association entre la vaccination ou l'intention à la vaccination contre les VPH et les connaissances, attitudes et comportements sexuels (160). Cette dernière revue ne pouvait supporter ou réfuter l'hypothèse selon laquelle la vaccination contre les VPH serait associée à des pratiques sexuelles à risque. Dans l'ensemble, ces revues concluent que l'association entre la vaccination contre les VPH et les comportements sexuels à risque est très peu probable, mais que les études recensées comportaient certaines faiblesses et que d'autres études sont nécessaires.

La présente recension des écrits détaille les grandes lignes retrouvées dans toutes ces études. Elle va porter sur les populations étudiées, les types de devis utilisés et les indicateurs d'activité sexuelle considérés.

1.4.1. Populations incluses dans les études antérieures

L'hétérogénéité des populations étudiées a été soulignée par les auteurs des récentes revues systématiques sur le lien entre la vaccination contre les VPH et les comportements sexuels à risque (31, 32). Ce fait a également été évoqué dans l'étude sur l'association entre la vaccination contre les VPH et les connaissances, les attitudes ou les pratiques sexuelles (160).

En effet, dans ces études, l'hétérogénéité des populations était liée essentiellement à l'âge des participants et au contexte d'étude. L'âge a varié entre 11 et 46 ans. Ce qui fait que la plupart des filles/femmes vaccinées de manière opportuniste, ou en rattrapage étaient en général plus âgées par rapport à l'âge optimal recommandé pour la vaccination contre les VPH. Les populations étudiées provenaient quant à elles, des milieux suivants : écoles secondaires (161), université (157, 158, 162, 163), structures de soins (164-168), cliniques d'ITS (169), banques de données administratives(170, 171), d'assurances (172) et des professionnelles du sexe (159). Tous ces facteurs augmentent effectivement l'hétérogénéité des résultats issus de ces études.

Toutefois, le fait que des études aussi hétérogènes rapportent des résultats similaires, il appert que la conclusion concernant le manque d'association entre cette vaccination et la compensation du risque sexuel peut être soutenable, puisqu'elle est démontrée dans plusieurs contextes différents (31).

1.4.2.Types d'études

Le devis de la recherche a varié parmi toutes les études recensées (26, 31, 32, 160, 169, 173, 174). La majorité de celles-ci comprend un devis transversal avec l'usage d'un questionnaire autoadministré. Théoriquement, elles ne peuvent donc pas explorer efficacement le lien de causalité entre la vaccination contre VPH et les comportements sexuels à risque. En effet, dans les études transversales, la mesure simultanée des variables ne permet pas d'établir la notion de temporalité entre une cause et son effet potentiel. Même lorsqu'il y a une association entre deux faits, l'incapacité de démontrer la préséance de la cause sur l'effet représente une limite. Quant aux études longitudinales, elles ont utilisé des devis rétrospectifs (166, 167, 175) ou prospectifs (161, 168) avec (166, 171, 172) ou sans groupe contrôle (159, 168). Ces études peuvent plus facilement explorer les effets ou la relation entre la vaccination aux VPH et le risque sexuel potentiel. Par ailleurs, la durée de suivi demeure variable selon les études, allant de 6 mois à 4 ans (31, 171). Il est généralement admis que ce sont les études expérimentales qui permettent plus clairement d'établir la causalité (176).

Si d'une part, une observation plus courte ne permet pas l'acquisition d'une fenêtre suffisante pour évaluer des effets d'une telle exposition, d'autre part, une très longue observation peut ne plus refléter la spécificité liée à l'exposition. En effet, plusieurs autres facteurs pourront avec le temps influencer davantage le comportement sexuel chez les filles vaccinées (28). Parmi eux, les connaissances et la communication maternelle sur les VPH et le vaccin, la communication maternelle globale et d'autres facteurs externes comme l'école, les normes sociales et la religion. Ainsi, compte tenu de ces multiples facteurs qui peuvent influencer le comportement sexuel chez les filles vaccinées contre les VPH, un temps de suivi qui permettrait de minimiser les inconvénients et de maximiser les avantages des observations courtes et longues serait à privilégier. Pour la présente étude, les données disponibles par l'étude ICI-VPH proviennent des suivis successifs annuels des filles. L'analyse porte donc sur une année d'observation entre la randomisation et l'analyse de l'issue.

Indépendamment du devis utilisé par les études recensées, le comportement sexuel à risque n'est généralement pas corrélé à la vaccination aux VPH. La comparaison des indicateurs d'activité sexuelle entre les filles vaccinées et les non-vaccinées ne montre pas de différence dans la majorité de cas (31, 172, 177). Par contre, au Royaume-Uni, les filles non vaccinées ont démontré des niveaux plus élevés de comportements à risque comparés à celles vaccinées aux VPH (169). La différence serait-elle liée à la confusion résiduelle du fait que les deux groupes (vaccinées et non-vaccinées) ne sont pas comparables? Est-ce que les vaccinées opteraient pour des comportements moins à risque en général? L'intérêt demeure donc de comparer ces résultats à ceux du Québec en utilisant des groupes plus similaires à la suite d'une randomisation.

En prenant l'exemple du VIH, une autre infection sexuellement transmissible, plusieurs devis d'études ont également été utilisés afin d'étudier la compensation du risque parmi ceux qui utilisent les technologies biomédicales de prévention de cette maladie (178). Undehill K. dans son commentaire publié dans *Social science & Medicine*, mentionne que la méthodologie idéale d'identification de l'effet d'un stimulus spécifique reste

l'essai randomisé, puisque toute différence dans le suivi entre les deux groupes serait plus facilement attribuable à l'intervention de prévention.

1.4.3. Le nombre de participants

Le nombre de participants a également varié entre les études. La majorité des études comparaient quelques centaines de participantes vaccinées et non vaccinées (Annexe1). La limite liée à la puissance pour démontrer une relation entre la vaccination contre les VPH et les comportements à risque a justifié la réalisation d'études qui prenaient en compte des milliers de participantes. Ainsi, Jena (172), Smith (171) et Hansen (170) ont utilisé de larges bases de données longitudinales d'assurances, administratives et des soins de santé. Les trois études ont conclu que la vaccination contre les VPH n'était pas associée aux ITS et aux comportements sexuels à risque.

1.4.4. Indicateurs d'activité sexuelle

La définition des indicateurs des comportements sexuels « à risque » a aussi souffert d'une grande hétérogénéité dans la recension faite. Qu'ils demeurent autorapportés ou cliniques, différents indicateurs ont été utilisés (31). Les indicateurs cliniques utilisés ont varié suivant les études : la positivité du test à la chlamydia (166, 169, 172, 177), au gonocoque (172, 177), à l'herpès (172), au virus d'immunodéficience acquise (172), à la syphilis (172), au trichomonas (177) et de grossesse (166). Les indicateurs comportementaux autorapportés ont également varié (31). Certains auteurs citent l'initiation de l'activité sexuelle (157, 161, 170), l'âge au premier rapport sexuel (157, 163, 169, 170) et le nombre de partenaires sexuels (163, 167, 169, 170, 179). Pour d'autres, l'usage du préservatif (157, 179), la contraception (157), la relation monogamique et la perception du risque d'ITS autres que les VPH (166, 167, 169) font partie des indicateurs utilisés.

Les études qui ont utilisé des indicateurs cliniques les ont justifiés par la fiabilité de ces indicateurs à mesurer les comportements à risque comparés à celles qui ont utilisé des indicateurs auto rapportés seuls (28, 168, 180). Bien qu'il y ait risque d'un biais de désirabilité sociale et de rappel avec les indicateurs des comportements sexuels, ils demeurent, néanmoins, la mesure

qui définit directement le type d'activités sexuelles alors que les indicateurs cliniques équivalent à un « proxy » du comportement, car ils ne captent qu'une partie de ses conséquences (181). En effet, les indicateurs cliniques ne représentent qu'une partie de la réalité, puisque tout comportement à risque n'entraîne pas automatiquement leur survenue ou une consultation auprès d'un professionnel de la santé. Aussi, il y a la non-représentativité des échantillons issus des institutions hospitalières ou des banques de données des assurances lorsque la couverture n'est pas universelle et la sous-estimation du nombre réel, car ne consultent que celles qui deviennent symptomatiques.

L'initiation de la première relation sexuelle et l'âge correspondant constituent deux issues interdépendantes retrouvées dans les études utilisées dans deux revues systématiques (31, 32). Certains pays ont fixé l'âge de la vaccination contre les VPH en fonction de l'âge du début de l'activité sexuelle dans la population préadolescente (182). Le fait que la transmission de l'infection aux VPH peut se produire dès les premiers rapports sexuels soutient cette option (13, 14). Mais au Québec, le début de la vaccination à 9 ans définit plutôt une circonstance opportune sans lien direct avec l'âge au premier rapport sexuel (145). En effet, au-delà du fait que cet âge précède toute activité sexuelle, d'autres raisons ont justifié ce choix. Premièrement, le vaccin utilisé contre les VPH est approuvé pour cet âge et la réponse immunitaire à celui-ci est la meilleure entre 9 et 11 ans (120). Deuxièmement, c'est en milieu scolaire primaire qu'il est possible d'atteindre le maximum de filles. Et enfin, il y a des avantages administratifs et financiers, puisqu'il existe déjà un programme de vaccination contre l'hépatite B en 4e année.

Le jeune âge lors des premières relations sexuelles a été associé au comportement à risque pour l'acquisition d'ITS (180). Dans cette dernière étude, le jeune âge au premier rapport sexuel est associé à un plus grand nombre de partenaires sexuels, au tabagisme et aux antécédents de grossesses. Aussi, l'étude de Liddon a trouvé que le fait de recevoir le vaccin contre les VPH était associé à l'âge (<15 ans) au premier rapport sexuel dans le modèle bivarié d'un sous-ensemble de filles de 20-24 ans (179). Mais cette relation n'a pas été significative dans le modèle multivarié pour toutes les filles

de 15-24 ans. Les facteurs significativement associés chez ces filles de 15-24 ans comprenaient uniquement le fait de ne jamais avoir été marié et d'avoir des assurances.

1.5. RISQUE D'AUTRES COMPORTEMENTS

Bien d'autres facteurs sont associés à un risque élevé d'infection par des VPH et d'atypies cervicales chez les femmes ainsi qu'à un plus grand nombre de maladies sexuellement transmissibles (103). Parmi eux, on cite le tabagisme, le comportement sexuel, le fait de ne pas vivre avec ses parents et le plus jeune âge au premier rapport sexuel. Ceci renforce l'idée selon laquelle le début précoce d'activité sexuelle peut bien être utilisé comme un indicateur pertinent des comportements à risque en matière de santé sexuelle. En effet, dans cette étude (103), les adolescentes ayant vécu leurs premiers rapports sexuels avant 14 ans possédaient 3,8 fois plus de risque d'avoir plus de dix partenaires sexuels au cours de leur vie. En plus, elles étaient plus susceptibles d'avoir au moins deux nouveaux partenaires sexuels, des ITS et des atypies du col de l'utérus. Comme les comportements à risque sont corrélés à la précocité des premières relations sexuelles, la première expérience sexuelle chez les filles vaccinées aux VPH représente une issue pertinente pour évaluer des effets de cette vaccination sur les comportements sexuels à risque.

1.6. PERTINENCE DE L'ÉTUDE ACTUELLE

Les études qui ont suivi l'implantation de programmes de vaccination contre les VPH rapportent qu'il n'y a pas d'évidence d'une compensation du risque sexuel au niveau populationnel après cette vaccination (31, 32). Néanmoins, la question concernant la vaccination contre les VPH et la compensation du risque sexuel n'est pas encore complètement résolue pour multiples raisons (33). (i) La nécessité de plus d'études longitudinales à plus grande échelle ; (ii) le besoin d'une randomisation pour la comparabilité des populations étudiées ; (iii) l'hétérogénéité tant des populations étudiées que des comportements à risque retenus peuvent avoir réduit la spécificité et la précision des résultats dans la

relation entre la vaccination contre les VPH et la survenue des comportements sexuels à risque ; (iv) la vaccination contre les VPH étant récente justifie la continuation de l'exploration, car une bonne proportion des populations n'est pas encore vaccinée ; (v) l'âge des filles/femmes étudiées a largement varié avec beaucoup d'entre elles étant déjà sexuellement actives ; (vi) et enfin, aucune étude sur le sujet n'a été faite au Québec. Pour toutes ces raisons, il nous paraît justifié d'étudier cette question dans le cadre d'un programme de vaccination systématique des filles et auprès de celles n'ayant pas débuté leur activité sexuelle. Aussi, toute preuve supplémentaire sur la non-justification de la crainte des parents contribuera à enrichir les données probantes utiles pour la vaccination des adolescentes. Le programme de vaccination gratuite contre les VPH en milieu scolaire offert au Québec depuis 2008 et l'étude ICI-VPH constituent une circonstance opportune de documenter les préoccupations susmentionnées (119, 135).

CHAPITRE 2 - LES OBJECTIFS

2.1. Question de recherche

L'une des préoccupations de la population et des professionnels de la santé depuis le lancement des programmes nationaux de vaccination contre les VPH est de s'assurer que celle-ci n'entraîne pas une augmentation des comportements sexuels à risque chez les vaccinées (31, 32, 172). Ainsi, notre question de recherche est : le fait de recevoir une dose supplémentaire de vaccin VPH entre 13 et 15 ans, soit 5 ans après avoir reçu deux doses du vaccin en 4^e année du primaire, est-il associé à la survenue des premières relations sexuelles sur un suivi d'un an ?

2.2. Objectif principal

L'objectif principal de l'étude est de vérifier si le fait de recevoir une dose supplémentaire du vaccin contre les VPH entre 13 et 15 ans, et ce, 5 ans après la dose initiale, est associé à la survenue des premiers rapports sexuels chez les filles vaccinées au Québec.

2.3. Objectifs secondaires

Des analyses secondaires seront réalisées pour vérifier si le fait de recevoir cette dose supplémentaire du vaccin contre les VPH, 5 ans après la dose initiale, est associé au nombre de partenaires sexuels, à l'utilisation du condom et à la survenue d'ITS autodéclarée.

CHAPITRE 3 -CADRE THÉORIQUE

3.1. THÉORIE DE LA COMPENSATION DU RISQUE

La notion de perception du risque est régulièrement revenue en question dans la littérature recensée (28, 168, 169, 177, 180). Cette notion dérive des travaux sur le modèle des croyances liées à la santé. Elle est centrée sur les perceptions, les attitudes et les comportements des personnes et d'autres cadres théoriques des croyances relatives à la santé (28). Il postule qu'un individu adopte un comportement de prévention ou de soins s'il demeure conscient de la gravité du problème, s'il se sent concerné, si le comportement à adopter présente pour lui plus d'avantages que d'inconvénients et s'il croit qu'il se sent capable de le réaliser. Le modèle des croyances relatives à la santé est souvent utilisé lorsqu'il s'agit d'étudier les facteurs susceptibles d'influencer l'acceptation d'une action comme la vaccination. Par contre, dans l'étude de l'association entre la vaccination contre les VPH et les comportements à risque c'est la théorie de la compensation du risque qui reste la plus utilisée (31).

L'effet potentiel de la vaccination contre les VPH sur le comportement sexuel des personnes vaccinées entre en ligne de compte dans l'évaluation globale de cette mesure préventive. La théorie selon laquelle la perception d'une protection à un risque à la suite d'une mesure préventive peut entraîner des comportements compensatoires à risque est connue sous le nom de « Compensation du risque » (29, 30). Dans la littérature, différents termes sont parfois utilisés pour la nommer autrement : la théorie de l'homéostasie du risque (THR), de l'adaptation comportementale et de la désinhibition comportementale/sexuelle (19, 29, 183). Dans le présent document, nous utiliserons invariablement l'acronyme THR pour la désigner. En dépit de l'utilisation réciproque des termes désinhibition et compensation du risque, une différence substantielle existe entre les deux (183). En effet, la désinhibition, issue de la psychologie, survient lorsque les gens cessent d'essayer d'éviter un risque à eux-mêmes ou aux autres. Par contre, la compensation du risque, mieux comprise dans une perspective plus cognitive, s'applique aux gens chez

qui une intervention préventive diminue leur sensibilité à mieux réagir face à une situation et leur permet ainsi d'ajouter d'autres comportements à risque. En fin de compte, ils sont exposés à plus de risque pour la santé.

Bien que la THR tire son origine de la sécurité routière (29), elle a fréquemment fait surface dans les études portant sur la prévention des infections transmissibles. Ainsi, dans l'infection au virus de l'immunodéficience acquise (VIH), la compensation des risques est évoquée avec la mise en place des mesures préventives telles que la prophylaxie post-exposition, les microbicides, la circoncision masculine, le traitement préventif et la vaccination (178, 184). C'est le cas aussi avec la vaccination contre la maladie de Lyme où les vaccinés étaient moins susceptibles de continuer à pratiquer deux des cinq comportements de protection après la vaccination (185). Cependant dans l'ensemble, les interventions de prévention du VIH telles que la circoncision (186) et le traitement antirétroviral hautement actif (TAHA) (187-189) ne mettent pas en évidence une augmentation des comportements à risque. Le counseling qui accompagne ces interventions explique en partie ces résultats (183, 189).

Aussi, la question est revenue dans le débat public dès le début de l'ère des programmes de vaccination contre les VPH (19). Dans ce cas précis, la théorie propose que les filles vaccinées s'exposent à des comportements sexuels à risque à la suite de la relative assurance de protection qu'engendrerait cette vaccination (19, 190).

La compensation du risque résulterait des interactions entre différents composants : (i) les bénéfices attendus des comportements à risque alternatifs (exemples : épanouissement dans la pratique des rapports sexuels précoces, non protégés, partenaires multiples, conformité aux normes...); (ii) les coûts prévus des comportements à risque alternatifs (exemples : grossesse non désirée, traitement des ITS...); (iii) les avantages attendus de comportements sécuritaires alternatifs (exemples : pas de cancer de col, pas de grossesses non désirées, pas d'ITS...); et (iv) les coûts prévus des comportements sécuritaires alternatifs (exemples : normes sociales, commentaires de ses pairs, perte de temps).

Le niveau de risque auquel l'avantage maximal net est perçu s'appelle le niveau cible de risque. À ce niveau, les gens ne cherchent pas à minimiser le risque (qui serait nul à l'absence de vaccination aux VPH), mais plutôt à l'optimiser. La THR stipule que les gens comparent à tout moment le risque perçu et le risque cible et qu'ils ajustent leurs comportements en conséquence afin d'éliminer l'écart entre les deux. La figure 2 à la page suivante schématise ce concept :

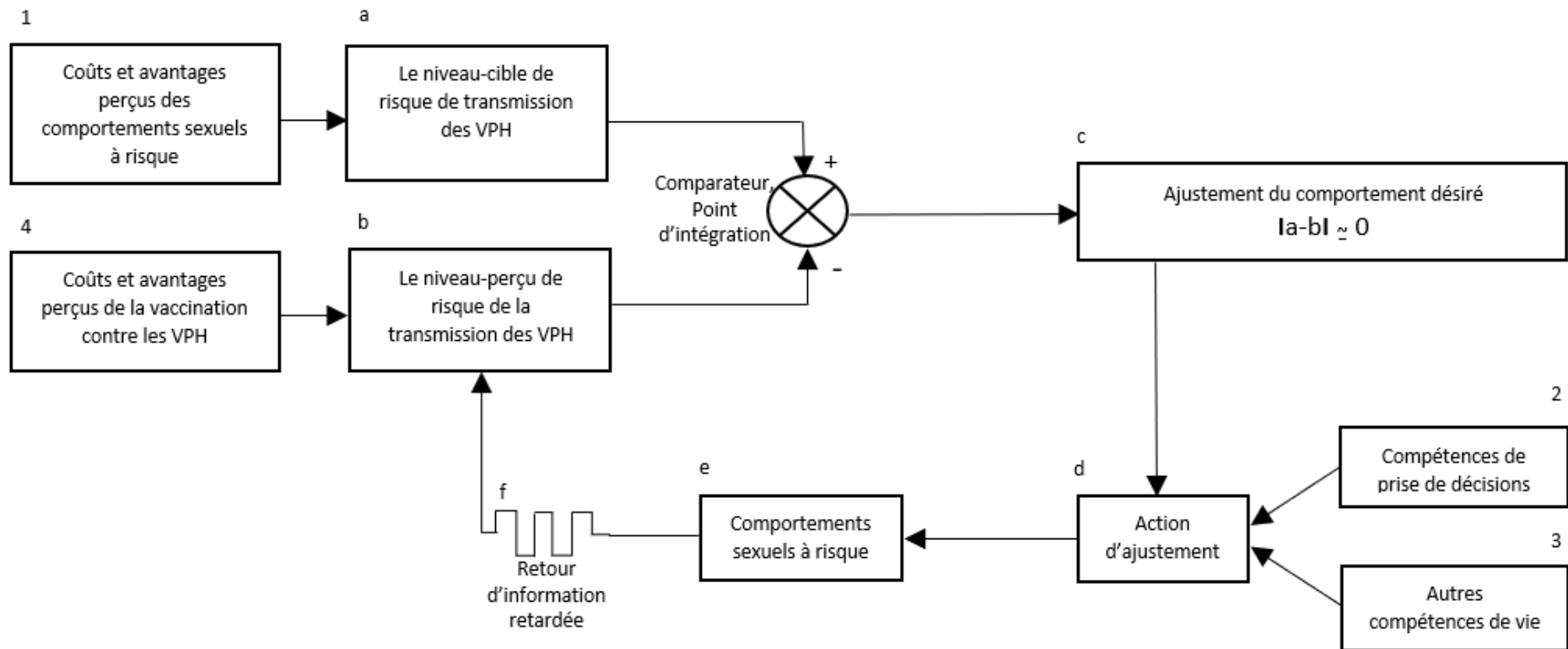


Figure 2. Mécanisme de compensation (adapté de Wilde GJ, 1998)

3.2. FORCES ET FAIBLESSES DE LA THÉORIE

3.2.1. Forces

La stratégie de prévention des accidents issue de la théorie de l'homéostasie du risque a été trouvée applicable dans de nombreux domaines (29, 183). Ainsi, cette théorie offre un cadre qui permet une réflexion anticipative sur les conséquences d'une intervention donnée. Au départ, cette théorie a été appliquée à la sécurité routière. Puis, la théorie s'est élargie à d'autres interventions en santé.

En effet, plusieurs interventions en santé ont été revues à la lumière de la théorie de la compensation du risque. Elle a servi de base à la réflexion sur les conséquences dommageables et non intentionnelles possibles liées à l'introduction d'un large éventail de nouvelles mesures préventives en santé (183, 191). Par exemple, la compensation du risque a été appelée « le talon d'Achille » des politiques préventives innovantes dans le VIH (192). Les mécanismes impliqués dans l'homéostasie du risque sont probablement universels. Ainsi, dans toute intervention préventive en santé, des précautions sont prises en compte afin que celle-ci entraîne le moins possible d'effets collatéraux nuisibles à la santé (184, 186, 188).

3.2.2. Faiblesses

La recherche dans d'autres domaines indique que la compensation des risques demeure un phénomène réel (29), bien qu'elle ne représente pas une caractéristique explicative des effets délétères de toutes les interventions de réduction des risques (183). Par exemple, les études ont démontré une association entre l'usage de la crème solaire et l'augmentation du risque de mélanome due à l'exposition compensatoire élevée au soleil (193). Plusieurs raisons peuvent être avancées à ce sujet (33, 183, 185). La pertinence de la compensation des risques dépend probablement du degré auquel l'intervention est perçue comme réduisant le risque (33).

Dans le contexte de la vaccination contre les VPH, il est probable que la plupart des personnes vaccinées comprennent que ce vaccin ne protège pas contre les grossesses non désirées ou d'autres ITS. Il est également possible

qu'ils comprennent que la vaccination n'influencera pas leurs comportements pour éviter ces risques (194). Par ailleurs, probablement que la conscience populaire sur le risque de l'infection aux VPH reste faible en comparaison à d'autres risques associés aux relations sexuelles tels que les grossesses et le VIH. De plus, un autre facteur à considérer demeure le décalage considérable qu'il y a entre le moment de la vaccination contre les VPH au Québec et celui de la décision de s'engager ou non dans les rapports sexuels à risque. En effet, chez les préadolescentes vaccinées, ce délai reste de plusieurs années dans la plupart des cas. Ceci pourrait entraîner qu'une évaluation cognitive des risques est moins pertinente que dans un contexte de la sécurité routière où les expériences de l'intervention et du risque cible se déroulent simultanément. Plusieurs autres raisons peuvent être avancées : les filles doivent se percevoir à risque de cancer pour établir un lien entre relations sexuelles, VPH et cancer du col (185) ; concernant le comportement à risque chez l'adolescente, l'influence de la perception du risque vient probablement bien loin après celle de la perception des bénéfices et celle des normes des pairs (195). Il est possible aussi que la décision d'avoir ou non des relations sexuelles ne soit que peu reliée aux risques potentiels. En d'autres mots, si le risque potentiel n'est qu'une infime partie de ce qui entre dans la décision, changer le risque pourrait ne pas changer beaucoup la décision.

CHAPITRE 4 - DÉMARCHE MÉTHODOLOGIQUE

4.1. DEVIS DE L'ÉTUDE

Le présent projet utilise les données de l'essai randomisé en cours dénommé « ICI-VPH » (Impact des calendriers d'immunisation contre les VPH). Ce dernier est supporté financièrement par le ministère de Santé et des Services sociaux (MSSS) du Québec. Il a pour but d'évaluer si un calendrier avec 2 doses de vaccin contre les VPH données à 6 mois d'intervalle est non inférieur à un calendrier de 3 doses administrées à 0, 6 et 60 mois, pour la prévention des infections par les VPH-16 et VPH-18 persistant au moins 6 mois (119). Pour être admissibles à l'étude ICI-VPH, les jeunes filles résidant à Montréal, à Québec ou au Saguenay devaient avoir reçu en 4e année du primaire soit 5 ans plus tôt deux doses de vaccin contre les VPH. Elles devaient être également en mesure de lire et parler le français ou l'anglais. Étaient exclues toutes celles qui étaient enceintes, souffraient d'une maladie immunosuppressive ou prenaient des médicaments immunosuppresseurs. En plus, le parent ou le tuteur et la fille devaient accepter les procédures du protocole relatives aux divers prélèvements. Dans le projet, ces filles étaient réparties au hasard en deux groupes. Dans le premier groupe, les filles recevaient une dose additionnelle à 60 mois, c'est-à-dire 5 ans après la première dose, et dans le second groupe, elles n'en recevaient pas. Pour plus de détails, le protocole de l'étude ICI-VPH (196, 197) peut être consulté sur demande.

4.2. POPULATION À L'ÉTUDE

La population à l'étude incluait les filles (i) participantes à l'étude principale ICI-VPH jusqu'au mois de février 2017 (n=3361) (ii) qui n'avaient encore eu aucune expérience sexuelle lors de la randomisation et (iii) qui avaient répondu au questionnaire de suivi une année après la randomisation (Figure 3). À cet effet, seules les filles qui avaient répondu négativement à la question spécifique « Avez-vous déjà eu des contacts sexuels avec une autre personne ? » lors de

la randomisation ont été étudiées. Toutes celles qui n'avaient pas encore rempli le questionnaire de suivi un an (n=1470) après le recrutement ont été exclues. Les filles qui avaient déjà eu des contacts sexuels (n=291) et celles qui avaient répondu « préfère ne pas répondre » à la question sur le contact sexuel au moment de la randomisation (n=19) ont été également exclues.

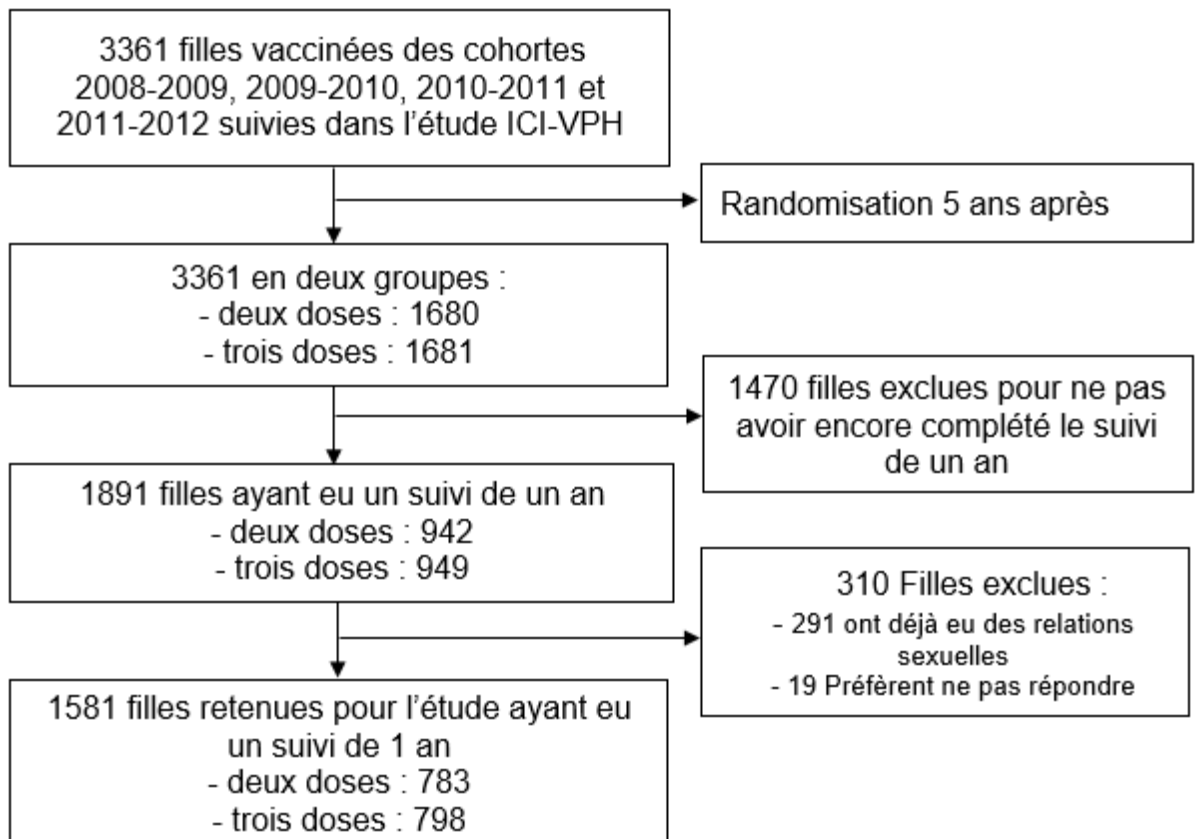


Figure 3. Diagramme de Flux

Lors de la visite au cours de laquelle la randomisation était effectuée, toutes les filles venaient au centre de recherche pour discuter avec une infirmière, lire le formulaire de consentement (et donner leur aval, le cas échéant), remplir un questionnaire et réaliser des prélèvements. Ceci avait probablement permis aux participantes d'avoir été exposées à plus d'informations actualisées au niveau de la santé sexuelle et de la vaccination, comparées aux autres filles vaccinées il y a 5 ans et qui ne participaient pas au projet (160). Par conséquent, il est plausible de croire que les filles participantes à cette étude aient « intégré » l'information sur la vaccination contre les VPH différemment que lors de leur vaccination à 9-10 ans.

4.3. VACCINATION

L'intervention de la présente étude résidait dans le fait d'avoir reçu une troisième dose du vaccin contre les VPH, administrée cinq ans après avoir reçu la première dose.

4.4. SOURCES ET MÉTHODES DE RECUEIL DES DONNÉES

Nous avons utilisé des données secondaires du projet ICI-VPH. Les participantes avaient rempli un questionnaire au moment de la randomisation. Puis chaque année, les mêmes adolescentes remplissaient un questionnaire en ligne pour le suivi. Ces questionnaires contenaient des renseignements sur les données sociodémographiques, sur l'histoire médicale et sur la santé sexuelle (Annexe 2).

4.5. ISSUES

La fenêtre d'intérêt pour la mesure de toutes les issues était l'année suivant la randomisation. Toutefois, nous avons considéré un délai maximal d'acceptation des réponses de 18 mois.

4.5.1. Issue principale

L'issue principale de l'étude était la survenue des premières expériences sexuelles dans l'année suivant la randomisation. Cette variable était traitée de façon dichotomique (oui/non) en excluant les catégories « *pas certaine* et *préfère ne pas répondre* ». La survenue d'une première expérience sexuelle était définie par toute réponse affirmative, une année après la randomisation, à cette question : « Au cours de la dernière année, avez-vous eu des contacts sexuels avec une autre personne ? » Cette issue comprenait tout contact sexuel, et ne se limitait pas qu'à des relations sexuelles avec pénétration vaginale ou anale. Ce choix était motivé par le fait que les VPH peuvent se transmettre par le biais d'un contact intime, peau à peau (1).

4.5.2. Issues secondaires

En plus de l'issue principale et de l'analyse sur le nombre de partenaires sexuels, des sous-analyses ont été réalisées en ne considérant que les filles ayant rapporté des relations sexuelles avec pénétration, puisque les autres ITS ainsi que l'usage du condom y étaient directement reliés.

4.5.2.1. Nombre de partenaires sexuels :

Cette variable était issue des questions portant sur tout contact sexuel avec un partenaire féminin ou masculin, avec ou sans pénétration (vaginale/anale). La comparaison des deux groupes était limitée aux filles qui avaient commencé une activité sexuelle. Deux catégories ont été créées pour différencier les filles avec un ou deux partenaires de celles avec plus de deux partenaires. Deux raisons avaient motivé ce choix. La première provenait de la littérature, montrant l'utilisation de plus de deux partenaires comme un indicateur de comportement sexuel à risque (110, 157). La deuxième découlait du fait que le partenariat multiple est un comportement sexuel à risque de l'infection aux VPH (17).

4.5.2.2. Utilisation du condom :

Cette issue était dichotomique (oui/non). Les filles ayant répondu « Non » à la question de savoir si elles ou leurs partenaires avaient utilisé un condom ou une autre barrière en latex la dernière fois qu'elles avaient eu des relations sexuelles avec pénétration étaient considérées comme n'utilisant pas de condom. Nous ne pouvions considérer l'usage du condom lors de la première relation sexuelle, car cette question ne figurait pas dans le questionnaire de l'étude principale. Toutefois, l'utilisation du condom lors du dernier rapport sexuel est une variable habituellement utilisée dans les études (110, 156). Comme pour le nombre de partenaires sexuels, l'analyse était limitée à celles qui avaient commencé les rapports sexuels avec pénétration.

4.5.2.3. Survenue d'ITS :

Cette issue était basée sur les filles qui avaient rapporté qu'un professionnel de la santé les aurait informées qu'elles avaient contracté une infection transmissible sexuellement ou par le sang (herpès génital, Chlamydia, syphilis,

gonorrhée, VIH, etc.), au suivi d'un an. Compte tenu du petit nombre de chaque type d'ITS, nous avons considéré une réponse affirmative dès qu'une seule de ces maladies était rapportée. Comme pour l'utilisation du condom, l'analyse était limitée à celles qui avaient commencé les rapports sexuels avec pénétration. Cette variable était également dichotomique (oui/non).

4.5.2.4. Survenue de grossesse :

Cette issue était dichotomique (oui/non). Elle se rapportait aux filles qui avaient répondu « Oui » à la question « Avez-vous été enceinte depuis la dernière fois où vous avez répondu au questionnaire (incluant présentement) ? »

4.5.3. Variables indépendantes potentiellement modifiantes ou confondantes

4.5.3.1. Description des variables

Plusieurs variables indépendantes ont été recueillies, dont certaines avaient le potentiel d'être potentiellement modifiantes ou de confusion dans l'analyse de l'association entre l'intervention et l'issue principale. Celles-ci ont été regroupées dans les catégories suivantes : sociodémographique (l'âge, l'ethnicité, le lieu de naissance, le niveau socioéconomique et la province actuelle de résidence), médicale (les maladies immunosuppressives, les médicaments immunosuppresseurs et la ménarche), comportementale (le tabagisme, la prise d'anovulants). Pour le tabagisme, nous avons considéré le fait d'avoir déjà fumé une cigarette comme risque comportemental, indépendamment du moment (recrutement ou suivi à un an). Quant à la scolarité, nos sources de données ne nous permettaient pas de départager celles qui avaient cessé l'école de celles qui étaient encore à l'école. Cependant, ceci ne devrait pas avoir un impact important sur les données puisque la loi québécoise oblige l'école jusqu'à l'âge de seize ans. Les détails des variables sont présentés ci-dessous (Tableau1) :

Tableau 1. *Variables indépendantes, potentiellement modifiantes ou confondante :*

Variabiles	Détails
Âge	Âge au recrutement (continue)
Ethnicité/Race	20 catégories. Un regroupement a été réalisé
Lieu de naissance	Née au Canada (oui/non)
Niveau social et économique	Proxy (Indices de défavorisation sociale et matérielle) Un regroupement a été réalisé en sept profils de défavorisation sociale et matérielle)
Province actuelle	Province de résidence rapportée dans le questionnaire de suivi (Québec/Autre)
Maladie immunosuppressive	Variable dichotomique (Oui/Non)
Médicaments immunosuppressifs	Variable dichotomique (Oui/Non)
Ménarche	1- Âge de la ménarche au recrutement 2- Variable composée à partir du questionnaire de base (regroupement pour l'analyse multivariée) 3- Présentée en quatre catégories pour les changements au suivi
Prise d'anovulants	Variable composée à partir du questionnaire de base (Oui/Non) Présentée en cinq catégories pour les changements au suivi
Tabac	Variable composée à partir du questionnaire de base (Oui/Non) Présentée en cinq catégories pour les changements au suivi

4.5.3.2. Catégorisation des variables

Pour faciliter la présentation ainsi que l'analyse des données, nous abordons ci-dessous les orientations prises pour certaines variables indépendantes clés.

L'âge a été calculé à partir de la date de naissance et celle du recrutement. Trois catégories ont été créées à partir de cette variable continue d'âge : 13 ans ($13 \leq \text{âge} < 14$ ans), 14 ans ($14 \leq \text{âge} < 15$ ans) et 15 ans ($15 \leq \text{âge} < 16$ ans).

L'origine ethnique ou culturelle comportait au départ 20 catégories (voir le questionnaire en Annexe 2). Puisqu'il a été demandé à chaque participante de cocher tout ce qui s'appliquait à elle, plusieurs combinaisons ont été formées. Certaines filles avaient marqué jusqu'à six choix de réponses. Différents regroupements ont été évoqués, mais la limite demeurait le manque d'homogénéité des groupes. Ainsi, l'option prise comparait un groupe homogène (canadienne-française exclusive) au groupe comprenant toutes les

autres possibilités, y compris toutes les canadiennes-françaises qui avaient identifié plus d'un choix ethnique. Puisque plusieurs filles s'étaient identifiées à plus d'une catégorie ethnique, toute autre forme de regroupement faisait perdre la spécificité ethnique réelle de ces catégories.

Le niveau socioéconomique des parents ou tuteurs a été estimé en utilisant l'indice de défavorisation sociale et matérielle de Robert Pampalon (198). Celui-ci est construit sur la base de la plus petite unité géostatistique (750 personnes) issue des recensements, correspondant au code postal à six caractères. Il prend en compte les indicateurs suivants : le revenu moyen personnel, la proportion de personnes avec emploi, la proportion de personnes n'ayant pas de diplôme d'études secondaires pour la partie défavorisation matérielle et la proportion de personnes séparées, divorcées ou veuves, la proportion de personnes vivant seules et la proportion de familles monoparentales pour la défavorisation sociale. Cet outil permet de saisir les aspects du milieu local non pris en compte par les mesures individuelles. Il permet d'obtenir une estimation plus stable dans le temps de la situation socioéconomique que ne le feraient certaines mesures individuelles, à l'exemple du revenu personnel. Il permet aussi d'explorer l'influence de la classe sociale sur la santé ou la maladie.

À l'opposé, l'indice de défavorisation qui ne comporte que deux dimensions, matérielle et sociale, ne peut évaluer d'autres aspects séparément. Aussi, ce « proxy » ne reflète pas nécessairement la réalité à l'échelle individuelle du rôle respectif du revenu, de la scolarité ou de l'emploi, sur la survenue des premières expériences sexuelles (199). L'évaluation individuelle du niveau socioéconomique n'était pas prévue dans l'étude principale (ICI-VPH), d'où l'utilisation de l'indice de défavorisation matérielle et sociale pour la présente étude. Il est également rapporté que les indicateurs de la composante sociale ne feraient plus l'unanimité comme déterminants de la santé physique (ils demeurent néanmoins pertinents pour des problèmes de santé mentale) (200).

Pour l'indice combiné, les sept profils s'appuient sur la matrice de croisement et non plus sur des quintiles comme cela a déjà été utilisé (Figure 4)

(199, 200). Ainsi, les sept groupes suivant sont définis en conditions : matériellement et socialement plus favorables (Profil 1), moyennes (Profil 2), socialement défavorables, pas matériellement (Profil 3), socialement plus défavorables, pas matériellement (Profil 4), matériellement défavorables, pas socialement (Profil 5), matériellement plus défavorables, pas socialement (Profil 6), matériellement et socialement plus défavorables (Profil 7). Comparativement à d'autres types de classement, ce choix a l'avantage de bien distinguer les profils de populations (200).

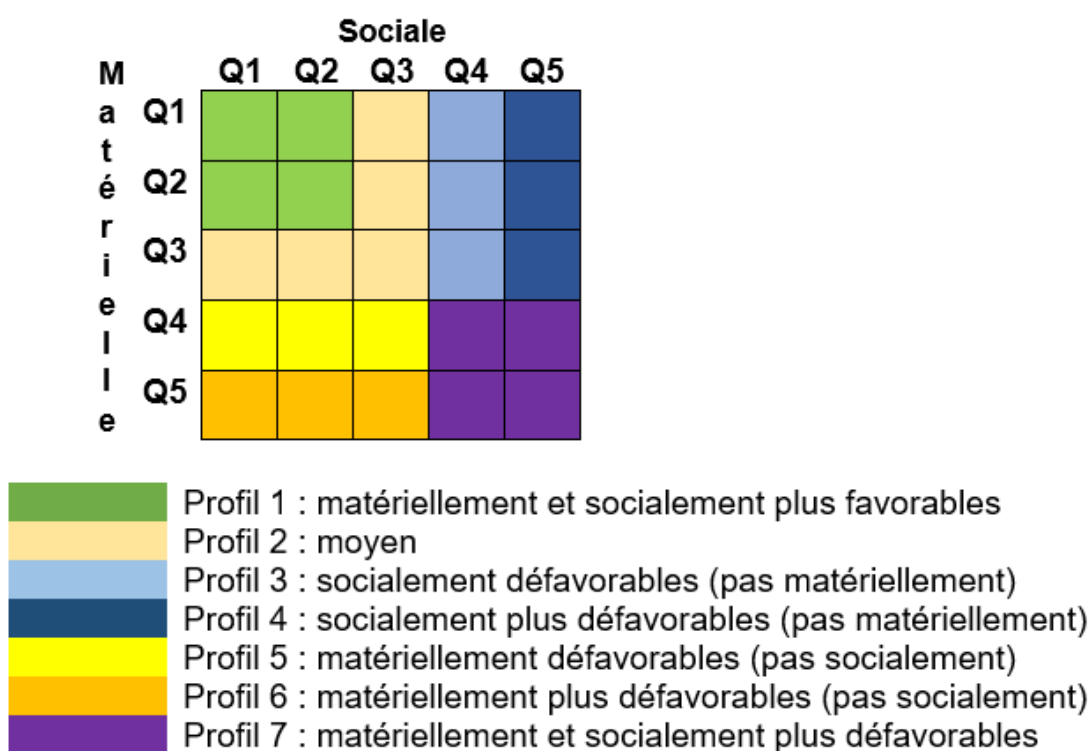


Figure 4. Profils (défavorisation matérielle et sociale) selon la matrice des croisements.

4.6. CALCUL DE LA PUISSANCE STATISTIQUE

Dans la population québécoise des filles âgées de 14 ans et plus, 27,3 % des adolescentes en 3^e secondaire déclarent avoir déjà eu des relations sexuelles au moins une fois au cours de leur vie. Cette proportion s'élève à 42,4 % chez les filles de 4^e secondaire, soit une année après (110). La différence de ces deux valeurs nous renseigne sur la proportion en valeur absolue des adolescentes qui ont commencé les relations sexuelles en dedans d'une année dans cette population déterminée. Toutes choses restant égales par ailleurs, ceci signifie qu'au cours d'une année, soit entre le 3^e et le 4^e secondaire, environ 15 % des filles devraient commencer leurs relations sexuelles (proportion de base) dans ce groupe d'âge.

Nous voulions évaluer si cette proportion diverge entre les deux groupes de filles à l'étude recrutées majoritairement en secondaire 3. Ainsi, nous avons simulé la puissance de détecter une différence entre les deux groupes de 3 %, 5 % ou 10 % (p) dans les proportions de celles qui avaient commencé les relations sexuelles. Et ce, en utilisant une proportion attendue (proportion de base) de la survenue des rapports sexuels de 13 %, 15 % ou 17 %. Nous avons considéré une erreur α (type I) de 0,05. En tenant compte de ces valeurs, nous avons calculé la puissance avec 780 filles par groupe, d'après la proportion de participantes ayant rempli le questionnaire de suivi à un an en date du 7 février 2017 (Annexe 3).

En résumé, nous avons calculé une puissance autour de 72 % et plus pour détecter une différence de 5 % ou plus à partir de 780 filles par groupe. Elle atteignait presque les 100 % dans chacun des scénarios pour détecter une différence de 10 % et plus.

4.7. PLAN D'ANALYSE

Toutes les données recueillies dans le cadre de l'étude ont été traitées et analysées avec le logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

Après avoir appliqué les critères d'inclusion, d'exclusion et procédé à la vérification de la base de données comme décrite plus haut, il nous a été possible d'y appliquer notre plan d'analyse. Celui-ci comprenait des statistiques descriptives et analytiques.

Les statistiques descriptives nous ont permis de rapporter le profil des filles de la cohorte, suivant qu'elles aient reçu ou pas la dose supplémentaire entre 13 et 15 ans. Bien qu'il s'agisse d'un essai randomisé, leur comparaison nous a permis de valider leur ressemblance mis à part l'exposition à la dose de vaccin. Cette comparaison se rapportait aux variables tant à la randomisation qu'au suivi d'une année. Ensuite, nous avons réalisé une analyse descriptive sur : la survenue de la première relation sexuelle, le nombre de partenaires sexuels, l'utilisation du condom et la survenue des ITS.

Les variables quantitatives continues étaient présentées en moyennes, médianes et écarts-types selon la distribution de la variable. Les proportions étaient utilisées pour présenter les variables catégorielles. La comparaison des moyennes (ou médianes) et des proportions ont été effectuées respectivement à l'aide du test de Student ou Kruskal-Wallis et le test de chi-carré (χ^2) ou de Fisher. Le calcul des rapports de cotes (RC) a permis d'estimer le risque de s'engager dans les relations sexuelles lorsqu'on était exposé à la vaccination (une dose supplémentaire) contre les VPH.

Dans un premier temps, chacune des variables indépendantes a été étudiée en analyse univariée. À la suite de cette analyse, certaines variables ont été regroupées ou transformées. Par exemple, une variable continue a été transformée en catégorielle, ou celle à plusieurs catégories a été réduite en deux/trois catégories. Dans un deuxième temps, la relation entre l'initiation de l'activité sexuelle et chaque caractéristique sociodémographique ou clinique a été évaluée en maintenant la variable d'intervention (la vaccination). Cette analyse bivariée a donc permis une estimation des RC de chacune des variables en considérant l'effet de la variable d'intervention.

Enfin, nous avons identifié les variables candidates à être utilisées dans un cadre multivarié en fixant le seuil de signification à $p < 0,20$. Néanmoins, les

variables connues comme potentiellement confondantes dans la littérature ont été testées dans le modèle indépendamment de leur signification statistique. Il s'agissait de l'âge, du niveau socioéconomique et du tabagisme actif (168, 170, 172, 180).

La régression logistique a permis l'estimation de la relation entre l'exposition à une dose supplémentaire de vaccin à 13-15 ans (variable dichotomique) et la survenue de la première relation sexuelle (variable dichotomique), tout en contrôlant pour les co-variables de confusion potentielle. Nous considérons qu'une variable était confondante si elle était associée à la fois à la vaccination et à l'issue, et retenue dans le modèle indépendamment de sa signification statistique si elle changeait cette relation de plus de 10 %. La première étape dans la réalisation du modèle multivarié était de considérer la variable la plus significative dans le modèle univarié. À partir d'elle, les autres variables ont été progressivement ajoutées jusqu'à la dernière, la moins significative. À chaque étape, nous avons testé si la variable était modifiante, et dans le cas échéant évalué la variation du rapport de cotes (RC) de l'issue principale et celui des autres variables indépendantes, pour déterminer si des variables étaient confondantes.

Un intervalle de confiance (95 %) autour du RC contenant la valeur 1 nous a permis de conclure en l'absence de relation entre l'intervention et l'issue principale de l'étude. Pour vérifier si des variables fortement corrélées se retrouvaient dans le modèle final, nous avons testé la colinéarité à la fin du modèle de régression logistique. La signification statistique a été définie comme une valeur de $p \leq 0,05$.

Pour ce qui était des valeurs manquantes « missing », nous les avons présentées dans le volet descriptif. Une analyse de sensibilité qui comparait les estimations avec et sans elles a permis de les exclure de l'analyse finale, car les RC ne variaient pas ou très peu.

4.8. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

La présente étude était réalisée dans le cadre du projet ICI-VPH (Impact de calendriers d'immunisation contre les VPH) qui a été approuvé par les comités d'éthique de la recherche (CÉR) du CRCHUM et du Centre hospitalier universitaire de Québec-Université Laval le 4 avril 2013. Un renouvellement annuel a été obtenu et le dernier en date est celui du 9 mars 2017 (MP-20-2012-1142). L'analyse supplémentaire dans le cadre des objectifs de la présente étude avait fait l'objet d'une évaluation éthique et avait été acceptée en date du 4 octobre 2016 (Projet 2017-3272). Les documents évalués lors de la décision éthique du CÉR montrent que les parents et les filles ont été clairement informés afin de consentir librement à la participation des filles à cette étude. Dans cette autonomie, ils restaient libres de se retirer de l'étude quand ils le désiraient, et ce, sans aucun préjudice. Ont également été prises en compte la gestion des renseignements nominatifs détenus par la RAMQ et l'approbation de la commission d'accès à l'information (CAI). Toutes les informations étaient gardées de manière sécuritaire au centre de recherche et l'équipe de recherche s'était engagée à travailler en toute confidentialité.

CHAPITRE 5-RÉSULTATS

5.1. CARACTÉRISTIQUES SOCIODÉMOGRAPHIQUES

Les caractéristiques sociodémographiques de notre population à l'étude telles que retrouvées lors du recrutement sont présentées dans le tableau 2. Dans l'ensemble, les filles étaient réparties de manière équitable entre les deux groupes à l'étude, selon qu'elles avaient reçu la 3^e dose du vaccin contre les VPH (50,5 %) ou non (49,5 %). De même, les différentes variables étaient très bien distribuées entre les deux groupes (Tableau 2).

Les participantes étaient majoritairement étudiantes à temps plein à l'école secondaire (99,8 %), avaient entre 13 et 15 ans (100 %) avec un âge moyen de 14,8 ans, étaient nées au Canada (91,3 %), étaient canadiennes-françaises (70,5 %), avaient déjà eu leur ménarche (94,8 %), ne prenaient pas de contraceptifs hormonaux (87,8 %), ne fumaient pas (94,7 %), et provenaient des villes de Montréal et de Québec (93,5 %). Parmi celles qui avaient eu leur ménarche, 6,8 % et 78,0 % l'avaient eu respectivement à 8-10 et à 11-13 ans. Le contraceptif hormonal le plus utilisé était la contraception orale combinée (COC) (95,8 %).

Notons par ailleurs que le lieu de naissance était fortement associé à la variable origine ethnique puisque presque toutes les filles identifiées canadiennes-françaises étaient nées au Canada (98 %).

L'évaluation du niveau socioéconomique par le biais du profil de défavorisation matérielle et sociale a montré que plus du quart des filles (28,7 %) était socialement et matériellement plus favorisé, et que 9,7 % étaient très désavantagées sur les deux plans.

5.2. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET SANTÉ SEXUELLE AU SUIVI

Les changements survenus dans notre population à l'étude entre la visite de recrutement et le suivi à 12 mois sont résumés dans le tableau 3. Les deux groupes restaient comparables dans la survenue d'évènements nouveaux, sans aucune différence statistiquement significative ($p>0,05$). Presque toutes les participantes (99,75 %) à l'étude demeuraient encore au Québec au moment du suivi à douze mois. Seules quatre filles vivaient dans une nouvelle province (données non présentées).

Tableau 2. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques à la randomisation

Variables	2 doses (n=783)		3 doses (n=798)	
	n	%	n	%
Site de recrutement				
Montréal	395	50.45	406	50.88
Québec	334	42.66	344	43.11
Saguenay	54	6.90	48	6.02
Âge au recrutement (moyenne ± ET)	14.8 ± 0.4		14.8 ± 0.3	
13 ans	31	3.96	19	2.38
14 ans	476	60.79	494	61.90
15 ans	276	35.25	285	35.71
Ethnie/Race				
Canadienne-française	544	69.48	571	71.55
Autres*	239	30.52	227	28.45
Lieu de naissance				
Canada	723	92.34	721	90.35
Hors Canada	60	7.66	77	9.65
Niveau socioéconomique **				
Socialement et matériellement plus défavorables	81	10.34	73	9.15
Socialement défavorables (pas matériellement)	105	13.41	107	13.41
Socialement plus défavorables (pas matériellement)	85	10.86	100	12.53
Matériellement défavorables (pas socialement)	53	6.77	64	8.02
Matériellement plus défavorables (pas socialement)	42	5.36	20	2.51
Moyen	156	19.92	179	22.43
Socialement et matériellement plus favorables	227	28.99	227	28.45
Données manquantes	34	4.34	28	3.51
Âge à la ménarche				
8-10 ans	49	6.26	60	7.52
11 ans	158	20.18	139	17.42
12 ans	237	30.27	273	34.21
13 ans	223	28.48	204	25.56
14-15 ans	71	9.07	85	10.65
Pas encore menstruée	31	3.96	28	3.51
Pas certaine/ Préfère ne pas répondre	14	1.79	9	1.13
Prise de contraceptifs hormonaux				
Oui	80	10.22	110	13.78
Non	702	89.66	686	85.96
Pas certaine/ Préfère ne pas répondre	1	0.13	2	0.26
Tabac (au moins 1x)				
Oui	39	4.98	32	4.01
Non	739	94.38	759	95.11
Préfère ne pas répondre	5	0.64	7	0.88

* : comprend toutes les autres origines non identifiées comme « Canadienne-française exclusivement » (Canadienne Anglaise, Autochtone, Noire d'Afrique, Noire d'Amérique et Antilles, Britannique, Écossaise ou Irlandaise, Française, Italienne, Grecque, Portugaise, Juive de descendance européenne, Juive de descendance Sépharade, Européenne autre, Maghrébine, Asiatique Est, Asiatique Sud, Asiatique Sud-Est, Latino-Américaine et Sud-américaine, Australienne, Îles océan Pacifique, et autres).

** : Estimé à partir des indices de défavorisation sociale et matérielle (toutes les combinaisons entre Q1 et Q2 forment le profil socialement et matériellement plus favorable, celles entre Q1 et Q5 forment le profil socialement et matériellement plus défavorable. La combinaison Q3 et Q3 définit le groupe moyen. Le reste des combinaisons forment les profils : socialement défavorable (pas matériellement), socialement plus défavorable (pas matériellement), matériellement défavorable (pas socialement), matériellement plus défavorable (pas socialement).

Tableau 3. Caractéristiques cliniques et santé sexuelle un an après le recrutement

Changement survenu dans l'année depuis le recrutement	2 doses (n=783)		3 doses (n=798)		p
	n	%	n	%	
A rapporté une maladie immuno-supp ou Rx immuno					0.0842
Oui	7	0.89	12	1.50	
Non	773	98.72	776	97.24	
Pas certaine/préfère ne pas répondre	3	0.38	10	1.25	
Ménarche					0.7360
Entre recrutement et la visite à 1 an	22	2.81	23	2.88	
Non	7	0.89	5	0.63	
Ménarche avant recrutement	752	96.04	768	96.24	
Pas certaine/préfère ne pas répondre	2	0.26	2	0.25	
Contraceptifs hormonaux					0.0962
En prenait et a continué	65	8.30	98	12.28	
A cessé	15	1.92	12	1.50	
A commencé	153	19.54	136	17.04	
N'en a jamais utilisé	546	69.73	548	68.67	
Pas certaine/préfère ne pas répondre	4	0.51	4	0.50	
Tabac					0.4254
Fumait et a continué	24	3.07	19	2.38	
A cessé de fumer	15	1.92	13	1.63	
A commencé à fumer	35	4.47	41	5.14	
N'a jamais fumé	696	88.89	702	87.97	
Pas certaine/préfère ne pas répondre	13	1.66	23	2.88	
Début d'activité sexuelle					0.2603
Oui	135	17.24	159	19.92	
Non	631	80.59	627	78.57	
Pas certaine/préfère ne pas répondre	17	2.17	12	1.50	
Nombre de partenaires sexuels, à vie					0.4045
1	102	13.03	91	11.40	
2	11	1.40	21	2.63	
3	3	0.38	4	0.50	
4-8	2	0.25	4	0.50	
Manquantes	17	2.17	39	4.89	
Pas d'activité sexuelle/ne sait pas/préfère ne pas répondre	648	82.76	639	80.07	
Début d'activité sexuelle avec pénétration					0.2363
Oui	117	14.94	131	16.42	
Non	18	2.30	28	3.51	
Pas d'activé sexuelle	648	82.76	639	80.08	
Utilisation du condom, si activité sexuelle avec pénétration (248)	(117)		(131)		0.5678
Oui	79	67.52	83	63.36	
Non	34	29.06	40	29.84	
Pas certaine/préfère ne pas répondre	4	3.42	8	6.11	
ITS, si activité sexuelle avec pénétration (248)	(117)		(131)		N/A
Présence	1	0.85	1	0.76	
Absence	112	95.73	128	97.71	
Pas certaine/préfère ne pas répondre	4	3.42	2	1.53	
Grossesse, si activité sexuelle avec pénétration (248)	(117)		(131)		N/A
Oui	1	0.85	0	0.00	
Non	113	96.58	127	96.95	
Pas certaine/préfère ne pas répondre	1	0.85	1	0.76	
Manquantes	2	1.71	3	2.29	

Parmi les nouveaux évènements, nous retenons que très peu de filles avaient rapporté une maladie qui affecte leur système immunitaire (1,2 %), la survenue de la ménarche (2,8 %), l'arrêt des contraceptifs (1,7 %), ou le début du tabagisme (4,8 %).

Près d'une fille sur cinq (18,6 %) a commencé ses activités sexuelles durant l'année de suivi. Parmi ces filles, deux sur trois (65,6 %) n'avaient eu qu'un seul partenaire et l'activité sexuelle était avec pénétration chez plus de quatre filles sur cinq (84,3 %). Parmi ces dernières, seuls les deux tiers (65,3 %) avaient utilisé le condom lors de la dernière relation sexuelle. Enfin, deux participantes, une dans chaque groupe, avaient signalé une ITS. Une seule fille avait rapporté une grossesse.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes quant au début de l'activité sexuelle (17,2 % vs 19,9 %, $p=0,2603$), à la distribution de celles rapportant plus d'un partenaire sexuel à vie (11,4 % vs 13 %, $p=0,4045$), au début d'activités sexuelles avec pénétration (14,9 % vs 16,4 %, $p=0,2363$) et à l'utilisation du condom lors du dernier acte sexuel (67,5 % vs 63,3 %, $p=0,5678$). Pour le nombre de partenaires sexuels, nous avons réalisé une sous-analyse en ne considérant que les filles qui l'avaient rapporté ($n=238$). Nous n'avons pas observé une différence dans les proportions entre les deux groupes en ce qui concerne les filles avec plus de deux partenaires sexuels à vie (4,2 % vs 6,6 %, $p=0,4096$) (non représenté dans le tableau 2).

5.3. ASSOCIATION ENTRE LES VARIABLES ET LE CONTACT SEXUEL

L'association entre les variables indépendantes et l'issue principale a été évaluée successivement par trois types d'analyses : univariée, bivariée et multivariée. Vingt-neuf filles avaient répondu « préfère ne pas répondre » à la question « Au cours de la dernière année, avez-vous eu des contacts sexuels avec une autre personne ? » Elles ont été exclues de toute analyse d'association entre les variables indépendantes et l'issue principale.

L'analyse univariée est présentée dans le tableau 4. En résumé, il n'y avait aucune différence statistiquement significative dans l'initiation de l'activité sexuelle chez les filles selon leur site de recrutement (17,2 % vs 18,8 % vs 19,3 %, $p = 0,8757$), l'âge au recrutement 13 versus 14 versus 15 ans (10,0 % vs 17,9 % vs 21,4 %, $p = 0,0654$) et le fait d'avoir reçu une 3^e dose de vaccin ou pas (20,2 % vs 17,62 %, $p = 0,1904$).

Le lieu de naissance au Canada (versus être né à l'extérieur du Canada) était près d'être associé au contact sexuel (19,5 % vs 12,5 %, $p = 0,05$). L'origine canadienne-française exclusive est significativement associée à l'issue principale (21 % vs 14,3 %, $p = 0,0028$). Les deux variables fortement associées à la survenue des premiers contacts sexuels étaient le tabac (40,6 % vs 17,7 %, $p < 0,0001$) et l'usage des contraceptifs hormonaux (36 % vs 16,6 %, $p < 0,0001$).

Le tableau 5 décrit l'analyse bivariée pour étudier l'association entre les différentes variables et l'issue principale ajustée pour la dose supplémentaire du vaccin. L'estimation du risque (RC), son intervalle de confiance à 95 % et la valeur de signification statistique (p) y sont présentés.

Les facteurs statistiquement significatifs dans cette analyse demeurent les mêmes que ceux évalués dans l'analyse univariée. En effet, être canadienne-française (RC 1,57; $p = 0,0032$), utiliser des contraceptifs hormonaux (RC 2,80; $p < 0,0001$) et fumer (RC 3,2; $p < 0,0001$) étaient associés au risque d'avoir eu des contacts sexuels au cours de l'année suivant le recrutement. Comparées aux filles de 13 ans, celles de 15 ans ont 2,4 fois plus de chance d'avoir eu des contacts sexuels, mais l'association demeure non significative (RC 2,41; $p = 0,0688$).

Tableau 4. Relation entre le début de l'activité sexuelle et les caractéristiques sociodémographiques et cliniques en analyse univariée

Variables (n)	Premier contact sexuel avec une autre personne au cours des 12 derniers mois				p
	Oui (n=294)		Non (n= 1258)		
	n	%	n	%	
Site de recrutement					0.8757
Montréal	148	18.85	637	81.15	
Québec	129	19.31	539	80.69	
Saguenay	17	17.17	82	82.83	
Âge au recrutement					0.0654
13 ans	5	10.00	45	90.00	
14 ans	172	17.97	785	82.03	
15 ans	117	21.47	428	78.53	
Lieu de naissance					0.0447
Canada	277	19.56	1139	80.44	
Hors Canada	17	12.50	119	87.50	
Origine ethnique					0.0028
Canadienne-française*	229	20.86	869	79.14	
Autres	65	14.32	389	85.68	
Niveau socioéconomique **					0.5518
Socialement et matériellement plus défavorables	26	17.69	121	82.31	
Socialement défavorables (pas matériellement)	44	21.05	165	78.95	
Socialement plus défavorables (pas matériellement)	31	17.03	151	82.97	
Matériellement défavorables (pas socialement)	24	21.05	90	78.95	
Matériellement plus défavorables (pas socialement)	8	13.11	53	86.89	
Moyen	72	21.95	256	78.05	
Socialement et matériellement plus favorables	80	17.78	370	82.22	
Données manquantes	9	14.75	52	85.25	
Âge ménarche					0.3603
8-10 ans	21	19.81	85	80.19	
11 ans	60	20.76	229	79.24	
12 ans	99	19.68	404	80.32	
13 ans	83	19.81	336	80.19	
14-15 ans	22	14.29	132	85.71	
Préfère ne pas répondre	2	8.70	21	91.30	
Pas encore	7	12.07	51	87.93	
Contraceptifs hormonaux					<.0001
Oui	67	36.02	119	63.98	
Non	226	16.58	1137	83.42	
Pas certaine/ Préfère ne pas répondre	1	33.33	2	66.67	
Tabac					<.0001
Oui	28	40.58	41	59.42	
Non	261	17.74	1210	82.26	
Préfère ne pas répondre	5	41.67	7	58.33	
Vaccination 3^e dose					0.1904
Oui	159	20.23	627	79.77	
Non	135	17.62	631	82.38	

* : comprend toutes les autres origines non identifiées comme « Canadienne-française exclusivement » (Canadienne Anglaise, Autochtone, Noire d'Afrique, Noire d'Amérique et Antilles, Britannique, Écossaise ou Irlandaise, Française, Italienne, Grecque, Portugaise, Juive de descendance européenne, Juive de descendance Sépharade, Européenne autre, Maghrébine, Asiatique Est, Asiatique Sud, Asiatique Sud-Est, Latino-Américaine et Sud-américaine, Australienne, îles océan Pacifique, et autres).

** : Estimé à partir des indices de défavorisation sociale et matérielle (toutes les combinaisons entre Q1 et Q2 forment le profil socialement et matériellement plus favorable, celles entre Q4 et Q5 forment le profil socialement et matériellement plus défavorable. La combinaison Q3 et Q3 défini le groupe moyen. Le reste des combinaisons forment les profils : socialement défavorable (pas matériellement), socialement plus défavorable (pas matériellement), matériellement défavorable (pas socialement), matériellement plus défavorable (pas socialement).

Tableau 5. Relation entre l'initiation de l'activité sexuelle et les caractéristiques sociodémographiques et cliniques ajustée pour la variable vaccination (Analyse Bivariée)

Variables	RC	IC 95%
Vaccination 3^e dose		
Oui	1.18	0.92-1.53
Non	ref 1	
Vaccination 3^e dose		
Site de recrutement	1.18	0.92-1.53
Montréal	ref 1	
Québec	1.03	0.79-1.34
Saguenay	0.90	0.52-1.56
Vaccination 3^e dose		
Âge au recrutement	1.17	0.91-1.51
13 ans	ref 1	
14 ans	1.93	0.76-4.94
15 ans	2.41	0.93-6.21
Vaccination 3^e dose		
Origine ethnique	1.18	0.91-1.52
Canadienne-française*	1.57	1.16-2.23
Autres	ref 1	
Vaccination 3^e dose		
Lieu de naissance	1.20	0.93-1.55
Canada	1.72	1.02-2.91
Hors Canada	ref 1	
Vaccination 3^e dose		
Niveau socioéconomique**	1.15	0.89-1.45
Socialement et matériellement plus défavorables	0.77	0.47-1.26
Socialement défavorables (pas matériellement)	0.95	0.62-1.45
Socialement plus défavorables (pas matériellement)	0.73	0.46-1.16
Matériellement défavorables (pas socialement)	0.94	0.56-1.59
Matériellement plus défavorables (pas socialement)	0.55	0.25-1.17
Moyen	ref 1	
Socialement et matériellement plus favorables	0.72	0.54-1.10
Vaccination 3^e dose		
Âge ménarche	1.19	0.92-1.53
8-10 ans	1.48	0.77-2.86
11 ans	1.59	0.93-2.71
12 ans	1.47	0.89-2.43
13 ans	1.5	0.90-2.50
14-15 ans	ref 1	
Pas encore	0.83	0.33-2.07
Préfère ne pas répondre	0.59	0.13-2.68
Vaccination 3^e dose		
Contraceptifs hormonaux	1.13	0.87-1.63
Oui	2.80	2.01-3.91
Non	ref 1	
Vaccination 3^e dose		
Tabac	1.18	0.91-1.53
Oui	3.20	1.94-5.28
Non	ref 1	

* : comprend toutes les autres origines non identifiées comme « Canadienne-française exclusivement » (Canadienne Anglaise, Autochtone, Noire d'Afrique, Noire d'Amérique et Antilles, Britannique, Écossaise ou Irlandaise, Française, Italienne, Grecque, Portugaise, Juive de descendance européenne, Juive de descendance Sépharade, Européenne autre, Maghrébine, Asiatique Est, Asiatique Sud, Asiatique Sud-Est, Latino-Américaine et Sud-américaine, Australienne, îles océan Pacifique, et autres).

** : Estimé à partir des indices de défavorisation sociale et matérielle (toutes les combinaisons entre Q1 et Q2 forment le profil socialement et matériellement plus favorable, celles entre Q4 et Q5 forment le profil socialement et matériellement plus défavorable. La combinaison Q3 et Q3 défini le groupe moyen. Le reste des combinaisons forment les profils : socialement défavorable (pas matériellement), socialement plus défavorable (pas matériellement), matériellement défavorable (pas socialement), matériellement plus défavorable (pas socialement).

Une régression logistique a été effectuée pour l'analyse multivariée. Pour les variables qui avaient plus de trois catégories (le niveau socioéconomique et l'âge à la ménarche), un regroupement des catégories a été réalisé. En effet, les variables étaient ajoutées l'une après l'autre en commençant par la plus statistiquement significative. L'Annexe 4 décrit le cheminement de chaque étape du regroupement. À chaque étape, le degré de variation des RC était observé, tant de la variable de l'intervention que des autres variables en lien avec l'issue principale. Des regroupements ont pu être réalisés puisqu'ils ne modifiaient pas ou que très légèrement les RC (< 5 %). L'annexe 5 décrit les étapes (programmes et sorties) de la Régression logistique. En guise de vérification, les résultats ont été comparés à ceux produits en utilisant le modèle « Step-wise » (données non présentées). Ce dernier a retenu les mêmes variables significatives. Finalement, la régression logistique a montré que l'exposition à une dose supplémentaire de vaccin à 13-15 ans n'était pas associée à la survenue du premier contact sexuel, tout en ayant contrôlé pour les autres variables disponibles dans cette étude. Une analyse plus spécifique en n'utilisant que des variables statistiquement significatives était arrivée au même constat (RC 1,14 ; IC 95 % : 0,87-1,48, $p=0,3269$) (Tableau 6). À la fin du modèle, la colinéarité avait été vérifiée et avait permis d'observer l'absence de colinéarité entre les variables indépendantes retenues dans le modèle.

Les variables associées à la survenue des premiers contacts sexuels étaient le fait d'avoir déjà fumé ($p<0,0001$) et d'utiliser les contraceptifs hormonaux ($p<0,0001$). Pour ces facteurs, avoir eu un contact sexuel durant l'année suivant le recrutement était 3 fois et 2,4 fois plus fréquent respectivement pour les filles qui fumaient et celles qui utilisaient des contraceptifs hormonaux. De même, le début de l'activité sexuelle était 1,45 fois plus fréquent parmi les canadiennes-françaises que les autres ($p=0,0203$).

Tableau 6. Analyse multivariée des variables associées au début de l'activité sexuelle (avec seulement les variables significatives)

Variables	RC	IC 95%
Vaccination 3 ^e dose	1.14	0.87-1.48
Canadienne-française	1.45	1.06-1.99
Menstruations avant 14 ans	1.49	0.97-2.29
Usage de la contraception hormonale	2.42	1.71-3.42
Avoir déjà fumé une cigarette ou plus	3.03	1.78-5.13

Les variables indépendantes ont été ajoutées l'une après l'autre, en commençant par la plus statistiquement significative. Une analyse plus spécifique est présentée en utilisant uniquement les variables statistiquement significatives associées au début de l'activité sexuelle.

La comparaison des variables est faite respectivement avec les références suivantes : pas de 3^e dose, toutes les autres origines ethniques, menstruation débutée à 14 ans et plus ou pas encore débutée, non usage de la contraception hormonale, n'avoir jamais fumé.

CHAPITRE 6-DISCUSSION

L'objectif principal de la présente étude était de vérifier si le fait de recevoir une dose supplémentaire du vaccin contre les VPH entre 13 et 15 ans, et ce, 5 ans après la dose initiale, était associé à la survenue des premiers rapports sexuels chez les filles vaccinées au Québec. Nous avons également vérifié si cela était aussi associé au nombre de partenaires sexuels, à l'utilisation du condom et à la survenue d'ITS autodéclarées.

Pour y parvenir, nous avons utilisé les données recueillies dans le cadre de l'essai randomisé en cours, ICI-VPH. Dans cette étude, après avoir reçu deux doses de vaccin Q-VPH en quatrième année, le groupe d'intervention recevait une troisième dose 60 mois après la première et le groupe contrôle n'en recevait pas. Le fait de recevoir une dose supplémentaire du vaccin contre les VPH n'était pas associé à la survenue des premiers rapports sexuels, au nombre des partenaires (plus de deux) et à l'utilisation du condom lors du dernier rapport sexuel dans cette population d'étude. La théorie de la compensation du risque ne semble donc pas s'appliquer dans ce cas.

6.1. Comportement sexuel

Nous avons trouvé que 18,6 % des participantes avaient commencé une activité sexuelle durant la période d'étude. Des raisons variées peuvent amener les adolescentes à avoir leur première relation sexuelle (201). Nous ne pouvions pas les documenter dans notre population à l'étude. Ces informations n'étaient pas incluses dans la base de données de l'étude principale ICI-VPH. Cependant, la proportion des filles qui avaient commencé les rapports sexuels ressemble à celles décrites ailleurs (102, 168, 202). Par exemple, Mayhew avait rapporté que 20 % de filles de 13-21 ans vaccinées contre les VPH avaient commencé leurs relations sexuelles au cours des six mois de suivi (168). Dans l'étude longitudinale nationale sur la santé de l'adolescent, 17 % d'élèves américaines âgées de 12 et 13 ans avaient déclaré avoir déjà commencé des rapports sexuels (202). Au Royaume-Uni, Heron avait trouvé que 17,7 % des filles avaient commencé leurs relations sexuelles avant l'âge de 16 ans (95). Au Canada, l'enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes révèle qu'un

jeune sur cinq parmi ceux âgés de 15-24 avait eu sa première relation sexuelle avant l'âge de 15 ans (102). Nos résultats se rapprochent de ceux de l'EQSJS 2010-2011. Cette dernière avait montré que chez les filles de 15 ans et plus, 22 % rapportaient avoir eu leur première relation sexuelle avant l'âge de 15 ans (110). Dans l'enquête susmentionnée, seuls 10 % des filles avaient eu leur première relation sexuelle avant 14 ans parmi celles de 14 ans et plus. De même, chez les adolescentes de 13,1-16,5 ans en Écosse (91), de 14-18 ans en Hongrie (203) et de 15-19 ans en Ouganda (204), les plus âgées avaient plus de chance d'avoir eu des rapports sexuels, ce qui est attendu.

Les proportions de filles qui avaient reçu une dose supplémentaire et celles qui n'en avaient pas reçu ne présentaient aucune différence statistiquement significative quant au début de l'activité sexuelle (17,2 % vs 19,92 %, $p=0,2603$). De même, la dose supplémentaire du vaccin contre les VPH n'était pas associée à la survenue des contacts sexuels tant dans le modèle univarié que dans le multivarié (RC 1,14 ; IC95 % 0,87-1,48). Toutefois, notre étude ne permet pas d'exclure une augmentation jusqu'à 48 %. Nos résultats sont similaires à ceux rapportés antérieurement qui avaient démontré que la vaccination contre les VPH n'augmentait pas les comportements sexuels à risque (31, 32).

Les études comparant les filles vaccinées aux non-vaccinées arrivaient à la même conclusion (157, 161, 170). L'initiation des rapports sexuels avant l'âge de 15 ans n'avait pas été associée au statut de vaccination après avoir contrôlé pour la perception du risque, l'âge, le niveau d'éducation et la connaissance du VPH (157). En étudiant les adolescentes dans sept écoles anglaises, Forster (161) avait trouvé que la proportion de filles sexuellement actives entre le recrutement et le suivi n'était pas statistiquement plus élevée dans le groupe vacciné (RC 0,80 ; IC 95 % : 0,40-1,59, $p=0,44$). Chez les filles de 11-15 ans, l'activité sexuelle (166, 171, 201), les ITS et les grossesses (166, 171) n'étaient pas plus élevées chez les adolescentes vaccinées. La tendance semble persister même dans les études qui avaient utilisé des tranches d'âge plus larges telles que 13-23 ans (165), 14-23 ans (164), 15-24 ans (179), 18-46 ans (170).

Nous avons également vérifié la possibilité d'une différence dans la survenue de l'issue principale suivant le site de recrutement. La région de Saguenay avait débuté son recrutement deux ans après les autres (Montréal et Québec) et ne représentait que 6,4 % des filles recrutées. En dépit de cela, la proportion de la survenue des relations sexuelles ressemblait à celle des deux autres sites (Tableau 4). L'homogénéité des normes sociales au Québec peut en être l'explication, d'autant plus que les proportions de la survenue des relations sexuelles dans les trois sites se rapprochent des valeurs provinciales (110).

Pour ce qui est du nombre de partenaires sexuels, deux tiers (65,6 %) des filles qui avaient eu un contact sexuel n'avaient eu qu'un partenaire sexuel et une fille sur cinq en avait eu deux. Ces résultats concordent avec ceux de l'enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (102). En effet, près des deux tiers de jeunes Canadiens âgés de 15-17 ans sexuellement actifs avaient eu un seul partenaire et une fille sur cinq en avait eu deux au cours des douze mois précédant l'enquête. Dans l'EQSJS, la grande majorité des élèves avait eu un ou deux partenaires à vie, soit entre 69 % et 85 % des jeunes selon le type de relation sexuelle (110).

Les proportions des filles ne différaient pas entre celles ayant reçu la dose supplémentaire de vaccin contre les VPH et celles qui n'en avaient pas reçu (11,4 % vs 13 %, $p = 0,4045$), en ce qui a trait au nombre de partenaires sexuels. Parmi toutes les filles qui avaient rapporté le nombre des partenaires sexuels ($n = 238$), aucune différence significative entre les deux groupes n'a été observée pour ce qui est des filles avec plus de deux partenaires sexuels (4,2 % vs 6,6 %, $p = 0,4096$). L'étude de la relation entre la vaccination contre les VPH et le fait d'avoir un grand nombre de partenaires sexuels n'avait pas non plus démontré une association antérieurement (161-163, 165, 167, 169, 170, 175, 179).

Au total, dans la présente étude, 65,3 % des participantes avaient rapporté avoir utilisé le condom lors de leur dernière relation sexuelle. La variable « usage du condom lors de la dernière relation sexuelle » utilisée dans l'étude source ICI-VPH a également été souvent considérée dans les études recensées (97, 102, 156, 168, 194, 205, 206). Elle possède l'avantage de

limiter le biais de mémoire. Wider et Abma avaient rapporté des résultats similaires. Le tiers des filles dans leurs études affirmait ne pas avoir utilisé le condom lors de leur dernière relation sexuelle (97, 206). Kahn (205) et Mayhew (168) avaient rapporté des valeurs proches. Ils avaient trouvé respectivement que 72,2 % et 62,7 % de filles avaient utilisé le condom lors de leurs derniers rapports sexuels. D'autres en revanche avaient trouvé des proportions plus faibles comparées à la nôtre : 14 % pour Mattebo chez les filles de 17-21 ans (156) et 52 % pour Joubert chez celles de 15-24 ans (102). En revanche, l'usage du condom lors de la première expérience sexuelle pouvait également être utilisé comme indicateur du comportement sexuel des adolescents (156, 202). Cependant, sa prévalence diffère largement de l'usage du condom lors de la dernière relation sexuelle. Les proportions de filles qui utilisaient le condom semblaient diminuer avec le temps. Dans une étude l'usage du condom chez les filles passait de 61 % à 14 % entre la première et la dernière expérience sexuelle (156). Cette tendance est similaire à celle rapportée par l'institut de la statistique du Québec issue des enquêtes sur la santé dans les collectivités canadiennes de 2003 et 2009-2010 (102). Dans ce rapport, le port du condom lors de la dernière relation sexuelle était plus faible chez les 20 à 24 ans (48.3 %) comparativement aux 18-19 ans (56 %) et aux 15-17 ans (65 %). En effet, les filles plus âgées semblaient considérer l'utilisation du condom moins importante lors des relations monogames « durables » (207). Elles avaient également tendance à utiliser d'autres méthodes de contraception, et pensaient que le risque d'être exposée à des ITS était moins élevé (207).

Nous n'avons pas trouvé de différence dans l'utilisation du condom lors de la dernière relation sexuelle entre les filles qui avaient reçu la troisième dose et les autres (67,5 % vs 63,8 %, $p=0,5678$). Mattebo avait rapporté que l'usage du condom à la dernière relation n'était pas différent entre les vaccinées et les non-vaccinées (156). Liddon avait trouvé même que les vaccinées de 15-19 ans sexuellement actives utilisaient davantage le condom que les non-vaccinées (179). Il est possible que celles qui adoptaient des comportements favorables à la santé aient senti également le besoin d'adopter des comportements sexuels sécuritaires (205, 208).

Nous avons aussi analysé la survenue des ITS et de la grossesse. Leur usage a largement été rapporté pour vérifier le risque sexuel chez les personnes vaccinées contre les VPH (31, 32). Dans la présente étude, seuls deux cas d'ITS et une grossesse ont été rapportés. La comparaison de ces deux issues entre les deux groupes à l'étude n'était donc pas possible. En effet, les études réalisées dans des populations avec une faible incidence d'ITS ou de grossesse, et durant un suivi court ou avec une petite taille d'échantillon peuvent ne pas produire une incidence suffisante pour de tels indicateurs (209). C'est ce qui semble s'être produit dans la présente étude. Par exemple, au Québec, en 2014, l'incidence de l'infection génitale à chlamydia et à gonocoque chez les femmes de 15-24 ans n'était respectivement que de 2,1 % et 0,1 % (210).

Pour contourner cette difficulté, les études antérieures avaient choisi d'utiliser des bases de données administratives (171), des assurances (172) ou des services de soins des ITS (164-167, 169). Ces grands nombres utilisés avaient permis d'analyser avec plus de puissance l'association entre la vaccination contre les VPH et les ITS (209). Ces études avaient montré que la vaccination contre le VPH n'était pas associée à des taux élevés d'ITS, de grossesses ou d'avortements.

6.2. Facteurs associés à l'expérience sexuelle

Dans le modèle final, la première expérience sexuelle était associée à l'utilisation de la contraception hormonale, au fait d'avoir déjà fumé au moins une fois la cigarette et d'être canadienne-française.

L'usage de la contraception hormonale a été rapporté par 12 % des filles au recrutement et par 28,6 % au suivi de 12 mois. La décision de la prise de contraceptifs oraux dépend de facteurs tels que les normes sociales, l'âge et le fait de se sentir prête pour des relations sexuelles éventuelles (95, 211). Rappelons tout de même que les contraceptifs hormonaux peuvent être utilisés

pour d'autres indications (212). Celles-ci peuvent inclure : les menstruations douloureuses ou abondantes (213) ou encore l'acné (214). Nos données ne nous permettent pas de différencier ces indications, car aucune question n'avait été posée dans ce but. Toutefois, la première expérience sexuelle était fortement associée à l'utilisation de la contraception hormonale (RC 2,42, $p < 0,0001$), sans savoir laquelle est survenue avant l'autre. Les deux variables étaient plus fréquentes au suivi d'un an qu'au recrutement, témoignant probablement du fait que les participantes avaient vieilli d'un an entre les deux moments de collecte de données.

L'usage de la contraception hormonale augmentait également avec l'âge dans les enquêtes 2009-2010 au Québec (102). En effet, 64,8 % des filles de 15-17 ans et 69,0 % de celles de 18-19 ans avaient rapporté utiliser la pilule. Dans notre étude avec des filles plus jeunes (13-15 ans), 28,6 % rapportaient l'usage des contraceptifs hormonaux. Au Royaume-Uni, 13,7-19 % des filles de 12-18 ans (212) avaient rapporté utiliser de la contraception hormonale. Les filles de 16 ans et plus avaient plus de chance d'utiliser la contraception hormonale lors de leur première expérience sexuelle que celles de moins de 16 ans (212). Lorsque nous comparons les proportions en tenant compte de la tranche d'âge de nos filles (13-15 ans), légèrement plus de filles avaient pris de la contraception hormonale dans notre population à l'étude que ce qui était rapporté dans la littérature (212). En plus de l'âge, l'usage des contraceptifs lors des premières relations sexuelles a été associé à l'origine ethnique, au niveau d'éducation, au statut socioéconomique ainsi qu'à la religion (202, 212).

Pour ce qui est du tabagisme, nous avons trouvé une forte association entre le fait d'avoir déjà fumé au moins une fois et la survenue des premières relations sexuelles (RC 3,03, $p < 0,0001$). D'autres études avaient également montré que le fait de fumer était associé au fait d'avoir débuté l'activité sexuelle (97, 203). L'EQSJS avait révélé que la proportion d'élèves de 14 ans et plus ayant déjà eu des relations sexuelles consensuelles était plus élevée chez ceux qui fumaient la cigarette (73 % vs 31 %) (110). Varga-thót avait trouvé qu'être sexuellement active était associé à sept fois plus de risque de fumer chez les filles de 14 à 18 ans (203). La prévalence des relations sexuelles chez les

adolescents était aussi associée à d'autres comportements jugés plus à risque pour la santé, comme la consommation d'alcool ou de drogue (92, 110).

L'origine ethnique canadienne-française était associée au risque de la survenue des premiers contacts sexuels dans la présente étude (RC 1,45, $p < 0,0203$). Certaines études n'avaient pas trouvé d'association entre l'appartenance ethnique du tuteur principal et la survenue des rapports sexuels déclarés au cours de la dernière année (95, 215). En revanche, d'autres avaient trouvé une différence entre les origines ethniques pour ce qui est du début de l'activité sexuelle (100, 216). La définition des ethnies/races et le type de regroupement adopté dans chaque étude ont probablement influencé l'association avec le comportement sexuel étudié.

Dans la présente étude, l'origine ethnique comportait vingt choix non mutuellement exclusifs. Les participantes pouvaient cocher plus d'un choix. Considérant les multiples combinaisons générées par cette question, nous avons choisi de comparer le groupe de celles qui s'étaient identifiées exclusivement comme canadiennes-françaises aux autres. L'option de mettre ensemble toutes les origines autres que canadienne-française peut avoir réduit la différence entre les deux groupes. Par exemple, les filles qui s'étaient identifiées canadiennes-françaises en plus de cocher une autre origine ne le ferait peut-être pas si les différents choix avaient été formulés de manière exclusive.

6.3. Facteurs non associés à l'expérience sexuelle

Les variables suivantes ne ressortaient pas de façon statistiquement significative dans le modèle final de l'association entre la vaccination et la survenue des premiers rapports sexuels : l'âge, le niveau socioéconomique et l'âge à la ménarche. Toutefois, nous les comparons aux données publiées ailleurs.

L'âge moyen de notre population à l'étude était de 14,8 ans. Il est proche de celui de la moyenne des premières relations sexuelles dans la population québécoise (110). Parmi nos participantes, 10 % des filles de moins de 14 ans,

18 % des 14 ans et 21 % des 15 ans avaient déclaré avoir eu leur première expérience sexuelle durant l'année suivant le recrutement. Comme cela a été retrouvé ailleurs dans le monde, la proportion de filles plus âgées ayant rapporté des relations sexuelles était plus élevée que celle des plus jeunes (95, 202-204, 217).

Nous n'avions pas trouvé d'association entre les profils de défavorisation et la survenue des premiers contacts sexuels. Des études antérieures avaient montré des résultats variés. Penfold (91) et Santelli (204) avaient trouvé que le statut socioéconomique n'était pas associé de manière indépendante à la survenue des rapports sexuels. Par contre, Varga-thót avait trouvé que la probabilité d'être sexuellement active était réduite chez les filles à faible statut économique (203). Lara avait rapporté que les filles qui avaient un faible statut socioéconomique avaient tendance à amorcer l'activité sexuelle à un âge plus jeune (103). Chacune des études avait utilisé un indice propre, prenant en compte des caractéristiques variées. Cette façon de mesurer les indicateurs pour définir le statut socioéconomique pourrait expliquer ces différents résultats.

Dans notre étude, 96 % de filles avaient eu leur ménarche entre 8-14 ans. Plusieurs études avaient montré que le jeune âge à la ménarche (<13 ans) augmente la vulnérabilité des adolescentes aux issues négatives de la santé sexuelle et reproductive tant dans les pays développés (218-221) que dans ceux en développement (222). En effet, ces études avaient rapporté des proportions plus élevées du début sexuel précoce, des ITS, des grossesses précoces, et même de la violence sexuelle parmi celles qui avaient eu une ménarche avant leurs douze ans. Cependant, Marino avait rapporté qu'un âge plus jeune à la ménarche ne conférait pas un risque plus élevé de premières relations sexuelles précoces, que ce soit en fonction de l'âge ou du temps calendrier depuis la ménarche (223). Dans la présente étude, une certaine tendance s'observait entre le fait d'avoir eu ses règles avant l'âge de 14 ans et les premiers contacts sexuels, sans atteindre le seuil de signification statistique.

6.4. Théorie de la compensation du risque et VPH

Le point central de la théorie de la compensation du risque demeure le changement dans la perception du risque consécutif à la mise en place d'une intervention préventive. Celle-ci influencerait le comportement suivant qu'on se sent à risque ou pas (29, 183, 192).

La vaccination contre les VPH est donnée des années plus tôt chez les préadolescentes en quatrième année du primaire (217). Avec une telle durée de temps, Stupiansky a rapporté que plusieurs filles ne peuvent se souvenir adéquatement si elles ont été vaccinées ou pas (224), après vérification de l'information dans un dossier médical(31-33).

Nous pensons qu'à la suite de l'information donnée au recrutement, notre population à l'étude, peu importe le groupe, a été probablement mieux informée sur les ITS, les VPH et les grossesses non désirées que les autres adolescentes du même âge. Nous ne pouvons exclure la possibilité que ces explications soient en partie responsables de l'absence de différence dans le comportement sexuel entre les adolescentes qui avaient reçu une dose supplémentaire de vaccin contre le VPH entre 13 et 15 ans et celles qui n'en avaient pas reçu. Par ailleurs, les proportions de filles avec expériences sexuelles étaient les mêmes que celles observées dans la population générale du même âge récemment vaccinée ou non (110). Ces résultats corroborent l'absence de compensation du risque après la vaccination contre les VPH.

D'autres raisons peuvent aussi expliquer l'absence de la compensation du risque après la vaccination contre les VPH. Les filles doivent se percevoir à risque de cancer du col pour établir un lien entre relations sexuelles, les VPH et le cancer du col (185). On pourrait penser qu'un long décalage entre le moment de la vaccination contre les VPH et celui de la décision de s'engager ou non dans les rapports sexuels pourrait réduire l'évaluation cognitive des risques requise avant d'entreprendre un comportement. Et pourtant, même avec un décalage relativement court de 12 mois, l'absence d'association demeure entre la vaccination contre les VPH et l'initiation des relations sexuelles. Toutefois, dans le contexte de la sécurité routière, d'où a émergé la théorie de la

compensation du risque, l'intervention et le risque cible (équilibre entre les risques perçus et les avantages y découlant) se déroulent simultanément (29, 191). Aucun décalage n'existe entre les deux événements. Dans le cas de la vaccination contre les VPH, un décalage existe entre cette dernière et la décision d'avoir ou pas des rapports sexuels à risque.

S'il a été démontré que la vaccination contre le VPH n'était pas associée à des taux élevés d'ITS ou de grossesses, certaines études avaient même montré que c'est le fait de ne pas avoir été vacciné qui était associé aux indicateurs de risque sexuel. Cummings avait trouvé que les rapports sexuels sans condoms étaient significativement moins fréquents chez les vaccinées en comparaison aux non-vaccinées(167). Hansen rapportait que les filles vaccinées étaient moins susceptibles d'avoir eu plus de quatre partenaires avant 18 ans et de ne pas avoir utilisé la contraception lors de leur premier rapport sexuel (170). Sadler avait décrit une association entre le fait de ne pas être vacciné contre les VPH et celui d'avoir un test de chlamydia positif (159). De même, Rysavy avait trouvé que les non-vaccinées de 13-23 ans avaient plus de risque d'avoir été enceintes (155). Ces différentes données ne soutiennent pas l'hypothèse de la théorie de compensation du risque. Elles renforcent plutôt l'idée que les personnes qui ont des comportements jugés plus à risque pour leur santé pourraient être portées à en adopter d'autres.

6.5. Forces et faiblesses de l'étude

Notre étude présente de nombreuses forces. Nous avons utilisé un devis d'étude longitudinal avec une randomisation ayant permis d'avoir deux groupes comparables, outre l'intervention, tant au recrutement qu'au suivi réalisé douze mois plus tard. L'étude a également été réalisée auprès d'une population homogène de filles initialement vaccinées à 9-10 ans dans un contexte de vaccination de routine où la couverture vaccinale atteint près de 80 % (225). L'utilisation d'un essai clinique randomisé (176) et d'une population homogène a possiblement contribué à limiter la confusion résiduelle qui pourrait découler de la comparaison de deux populations différentes.

En effet, la difficulté d'obtenir deux groupes comparables demeure une limite lorsque des populations de personnes vaccinées et de non-vaccinées sont étudiées. Les caractéristiques socioéconomiques et les comportements peuvent être différents entre les deux groupes (105). Les non-vaccinées peuvent avoir des caractéristiques sociodémographiques différentes des personnes qui acceptent la vaccination (138), puisque les personnes vaccinées adoptent habituellement d'autres comportements plus sécuritaires et plus favorables à la santé (24, 25, 226).

Nous avons comparé les groupes en fonction de la dose supplémentaire de vaccin, et non en fonction de leur perception du risque après la vaccination contre les VPH. Les études ayant évalué la perception du risque sexuel concluent dans le même sens qu'il n'y a pas de compensation de risque avec la vaccination contre les VPH (205, 226, 227).

En dépit des forces, l'étude actuelle présente des limites dont la principale est la taille de la population à l'étude. Avec 780 filles par groupe, une puissance de 80 % permet la détection d'une différence de 5,73 %. Cependant, nous avons obtenu une différence de 2,6 % dans la présente étude. Ainsi, avec une proportion de base de 17,24 % qui ont débuté leur activité sexuelle dans l'année suivant le recrutement, nous n'obtenons qu'une puissance a posteriori de 34,3 %. Pour être capable de démontrer une différence de 3 %, et ce avec une puissance de plus de 80 %, l'analyse devrait comprendre au moins 900 filles par groupe. Cette analyse demeure possible avec la même banque de données puisque depuis la fermeture de celle-ci pour la présente étude, d'autres filles ont complété les informations de suivi à 12 mois.

Les études qui utilisent les données autorapportées courent un risque de biais de désirabilité sociale et de déclaration avec les indicateurs des comportements sexuels. Ceci entraîne une révélation ou une suppression sélective d'informations concernant les comportements jugés « sensibles ». Cela transparait par le nombre plus élevé de données manquantes observé pour certains indicateurs tels que le nombre de partenaires sexuels à vie. En effet, la première expérience sexuelle étant une variable autorapportée par les filles à partir d'un questionnaire, elle peut être influencée par la pression et les

normes sociales. Cependant, l'usage d'un questionnaire en ligne que chaque fille a rempli seule a probablement aidé à minimiser ce type de biais. Il pourrait tout de même persister un biais non différentiel qui pourrait avoir sous-estimé la force de l'association entre l'exposition et l'issue. Toutefois, les habitudes sexuelles sont dans la majorité des cas des mesures autorapportées avec une validité jugée acceptable (209, 228). Par exemple, des adolescentes à haut risque en milieu urbain avaient rapporté de manière exacte leurs rapports sexuels vaginaux (228). Rappelons aussi que la proportion habituelle de l'issue dans la population est elle-même soumise au même biais potentiel, puisqu'au cours des enquêtes de ce type, les questionnaires sont également autoadministrés par les participants (102, 110). L'absence d'observateur lors de la collecte de données rend peu probable l'existence d'un biais de désirabilité. Au cas où il y en avait, sa répartition serait similaire entre les groupes.

L'usage des données secondaires expose notre étude à d'autres types de biais inhérents à l'étude ICI-VPH. Les filles recrutées pouvaient avoir des caractéristiques différentes de celles ayant décliné la participation. Bien qu'il est impossible de le savoir dans le présent contexte, la distribution de plusieurs variables dans notre échantillon était semblable à celle vérifiée dans la population cible par d'autres études (110). En effet, des caractéristiques étaient similaires entre notre échantillon d'étude et la population générale du même âge pour ce qui est de l'âge de la ménarche, du début de l'activité sexuelle, de l'usage du tabac et de la contraception hormonale, etc. De plus, il est certainement rassurant de voir que les facteurs de risque identifiés pour l'initiation de l'activité sexuelle dans notre mémoire sont semblables à ce qui est décrit dans la littérature, incluant des publications ayant une population à l'étude semblable (97, 110, 203). Ce constat nous permet de penser qu'un biais possiblement associé au volontariat n'a pas eu d'impacts importants sur les données présentées.

Pour les études longitudinales, telles que l'étude primaire ICI-VPH, une attrition et la présence de perdues de vue sont possibles. La proportion des perdues de vue au suivi d'un an de l'étude ICI-VPH était négligeable (< 1 %) et

comparable entre les deux groupes à l'étude (communication personnelle écrite, Manale Ouakki, INSPQ)

Le devis de la présente étude a permis d'avoir une bonne validité interne. En revanche, la validité externe reste limitée à la population des filles vaccinées, puisque notre population d'étude représente en réalité un ensemble des préadolescentes vaccinées et non la population générale de toutes les préadolescentes. En plus, toutes les filles ont reçu l'information sur les VPH au recrutement. De ce fait, nous ne pouvons confirmer que les issues observées dans notre étude ne sont pas en partie associées à cette intervention. Toutefois, il est rassurant de constater que la proportion des filles de notre échantillon ayant débuté leur activité sexuelle est comparable à celle habituellement observée dans la population cible des préadolescentes des mêmes âges (102, 110). Aussi, la plupart des filles de 13-15 ans sont vaccinées contre les VPH dans la province de Québec (34). Les données du MSSS montrent qu'entre 2008 et 2016, la couverture vaccinale provinciale a varié entre de 73 % et 80 % (35, 229, 230). Avec une telle couverture vaccinale, la vaccination contre les VPH semble donc faire partie des normes sociales de la province.

L'idéal aurait été de comparer des personnes vaccinées et des non-vaccinées qui auraient été randomisées dès la 4^e année. Cependant, une telle étude ne serait pas acceptable sur le plan éthique, puisque l'usage d'un placebo ne pourrait être justifié en présence d'un programme public offert. Une telle étude exigerait également un coût financier important et un très long suivi.

Notre étude a donc pu contribuer à enrichir les données probantes appuyant la non-justification de la crainte des parents. Ceux-ci se préoccupaient du fait que la vaccination contre les VPH pourrait inciter leurs jeunes à débiter précocement leur activité sexuelle ou à adopter des comportements sexuels jugés à risque.

La présente étude est à notre connaissance la première sur le sujet au Québec. En effet, les données issues de la population locale sont importantes, puisque certaines variables et certains comportements peuvent être influencés

par les déterminants sociaux spécifiques à une zone géographique précise (231).

CONCLUSION

La présente étude a montré qu'une dose supplémentaire du vaccin Q-VPH reçue entre 13 et 15 ans n'était pas associée à la survenue des premiers rapports sexuels chez les filles préalablement vaccinées avec deux doses en 4^e année du primaire. Nous n'avons pas non plus observé d'augmentation de comportements sexuels jugés à risque chez les adolescentes qui ont reçu une dose supplémentaire de vaccin contre le VPH entre 13 et 15 ans.

Pour étudier la théorie de la compensation du risque appliquée à la vaccination contre les VPH, nous avons analysé les données recueillies dans le cadre d'un essai randomisé en cours, ICI-VPH. Après avoir reçu deux doses de vaccin Q-VPH en quatrième année, seul le groupe d'intervention a reçu une troisième dose 60 mois après la première. L'obtention de deux groupes qui ne différaient que par la dose supplémentaire a constitué un avantage de la présente étude.

Les filles sans expérience sexuelle à la randomisation et qui avaient répondu au questionnaire de suivi un an plus tard, ont constitué l'échantillon étudié. Elles formaient un groupe homogène du point de vue de l'âge, de la vaccination et du contexte de vie. Les proportions des indicateurs de comportement sexuel n'étaient pas différentes entre les deux groupes. Les facteurs habituellement associés à l'activité sexuelle demeuraient les mêmes que ceux retrouvés dans la population générale du même âge.

Nous n'avons pas pu obtenir la puissance nécessaire pour discriminer avec certitude la différence observée entre les filles qui avaient reçu une dose supplémentaire du vaccin contre les VPH et celles qui n'en avaient pas reçu. Ainsi, nous souhaitons que les données de l'ensemble des filles de l'étude ICI-VPH soient prochainement analysées à cette fin. De cette manière, une puissance suffisante permettra de reconnaître une petite différence avec plus de certitude, si jamais il y en avait une.

Avec les données de la littérature recensées et celles de la présente étude, on peut tout de même être confiant que la vaccination contre les VPH n'est pas associée à une augmentation importante des comportements sexuels à risque.

BIBLIOGRAPHIE

1. Center for Disease Control and Prevention. Genital HVP infection-CDC Fact Sheet. Janvier 23, 2014 Atlanta, GA,2014 [Available from: <http://www.cdc.gov/std/hpv/hpv-factsheet-march-2014.pdf>. consulté le 12 Juin 2016.
2. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of pathology*. 1999;189(1):12-9.
3. Arbyn M, Castellsague X, de Sanjose S, Bruni L, Saraiya M, Bray F, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22(12):2675-86.
4. Hausen HZ, Meinhof W, Scheiber W, Bornkamm GW. Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. *International journal of cancer*. 1974;13(5):650-6.
5. Gouvernement du Canada. « Comité consultatif de la Société canadienne du cancer : Statistiques canadiennes sur le cancer 2015. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer, 2015. ». 2015.
6. Agence de la santé Publique du Canada. Faits et chiffres sur le cancer du col de l'utérus 2004 [cited 2016 13 June]. Available from: http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/cancer/cancer_du_col_uterus_figures-cervical_cancer_figures-fra.php. Consulté le 22Juillet 2016.
7. Harald Zur H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature Reviews Cancer*. 2002;2(5):342.
8. Jaura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9574):1693-702.
9. Brisson M, Van de Velde N, De Wals P, Boily MC. The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada. *Vaccine*. 2007;25(29):5399-408.
10. Drolet M, Benard E, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2015;15(5):565-80.
11. INSPQ. Prévention par la vaccination des maladies attribuables aux virus du papillome humain au Québec. Comité sur l'immunisation au Québec. In: Québec: Institut national de santé publique du Québec, editor. 2007.
12. Bednarczyk RA, Figueroa-Downing D, Ault K. Why is it appropriate to recommend human papillomavirus vaccination as cervical cancer prevention? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;214(4):490-3.
13. Markowitz LE, Tsu V, Deeks SL, Cubie H, Wang SA, Vicari AS, et al. Human papillomavirus vaccine introduction--the first five years. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F139-48.
14. Gunther OP, Ogilvie G, Naus M, Young E, Patrick DM, Dobson S, et al. Protecting the next generation: what is the role of the duration of human papillomavirus vaccine-related immunity? *The Journal of infectious diseases*. 2008;197(12):1653-61.
15. Franco EL, Villa LL, Ruiz A, Costa MC. Transmission of cervical human papillomavirus infection by sexual activity: differences between low and high oncogenic risk types. *The Journal of infectious diseases*. 1995;172(3):756-63.
16. Burchell AN, Richardson H, Mahmud SM, Trottier H, Tellier PP, Hanley J, et al. Modeling the sexual transmissibility of human papillomavirus infection using stochastic computer simulation and empirical data from a cohort study of young women in Montreal, Canada. *American journal of epidemiology*. 2006;163(6):534-43.
17. Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule AJ, Svare EI, Paull G, Walboomers JM, et al. High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2001;10(2):101-6.

18. Houlihan CF, Baisley K, Bravo IG, Kapiga S, de Sanjose S, Changalucha J, et al. Rapid acquisition of HPV around the time of sexual debut in adolescent girls in Tanzania. *Int J Epidemiol*. 2016;45(3):762-73.
19. Hilton S, Hunt K, Langan M, Bedford H, Petticrew M. Newsprint media representations of the introduction of the HPV vaccination programme for cervical cancer prevention in the UK (2005–2008). *Social Science & Medicine*. 2010;70(6):942-50.
20. Lockett R, Feldman S. Will HPV vaccination affect cervical cancer morbidity and mortality worldwide? *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2016;12(6):1373-4.
21. Widdice LE, Brown DR, Bernstein DI, Ding L, Patel D, Shew M, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in young women receiving the first quadrivalent vaccine dose. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(8):774-6.
22. Hofstetter AM, Ompad DC, Stockwell MS, Rosenthal SL, Soren K. Human Papillomavirus Vaccination and Cervical Cytology Outcomes Among Urban Low-Income Minority Females. *JAMA pediatrics*. 2016;170(5):445-52.
23. Davis K, Dickman ED, Ferris D, Dias JK. Human papillomavirus vaccine acceptability among parents of 10- to 15-year-old adolescents. *Journal of lower genital tract disease*. 2004;8(3):188.
24. Holman DM, Benard V, Roland KB, Watson M, Liddon N, Stokley S. Barriers to human papillomavirus vaccination among US adolescents: a systematic review of the literature. *JAMA pediatrics*. 2014;168(1):76.
25. Kessels SJ, Marshall HS, Watson M, Braunack-Mayer AJ, Reuzel R, Tooher RL. Factors associated with HPV vaccine uptake in teenage girls: a systematic review. *Vaccine*. 2012;30(24):3546-56.
26. Schuler CL, Reiter PL, Smith JS, Brewer NT. Human papillomavirus vaccine and behavioural disinhibition. *Sexually transmitted infections*. 2011;87(4):349-53.
27. Ogilvie G, Anderson M, Marra F, McNeil S, Pielak K, Dawar M, et al. 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*. 2010;7(5):e1000270.
28. Mullins TLK, Widdice LE, Rosenthal SL, Zimet GD, Kahn JA. Risk perceptions, sexual attitudes, and sexual behavior after HPV vaccination in 11–12 year-old girls. *Vaccine*. 2015;33(32):3907-12.
29. Wilde GJ. Risk homeostasis theory: an overview. *Injury prevention : journal of the International Society for Child and Adolescent Injury Prevention*. 1998;4(2):89-91.
30. Adams J. Cars, Cholera, and Cows: The Management of Risk and Uncertainty. *Policy Analysis*. 1999(335).
31. Kasting ML, Shapiro GK, Rosberger Z, Kahn JA, Zimet GD. Tempest in a Teapot: A Systematic Review of HPV Vaccination and Risk Compensation Research. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2016;12(6):1435-50.
32. Madhivanan P, Pierre-Victor D, Mukherjee S, Bhoite P, Powell B, Jean-Baptiste N, et al. Human Papillomavirus Vaccination and Sexual Disinhibition in Females: A Systematic Review. *American journal of preventive medicine*. 2016;51(3):373-83.
33. Hansen BT. No evidence that HPV vaccination leads to sexual risk compensation. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2016:0.
34. MSSS. Données de couverture vaccinale au Québec Québec2012 [Available from: http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/piq/html/web/Couverture_vaccinale_Qc.htm Page consultée le 17 Juin 2017.
35. MSSS. Flash Vigie: Bulletin québécois de vigie, de surveillance et d'intervention en protection de la santé publique. Volume 12, numéro 6. 2017 Septembre 2017.
36. Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Ghissassi FE. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncology*. 2005;6(4):204.
37. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F55-70.
38. Beltrão M, Wanderley M, Santana N, Bruneka D, Lima Filho J. Site of infections associated with human papillomavirus. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2015;291(3):481-91.
39. Bravo IG, Felez-Sanchez M. Papillomaviruses: Viral evolution, cancer and evolutionary medicine. *Evolution, medicine, and public health*. 2015;2015(1):32-51.
40. Bzhalava D, Guan P, Franceschi S, Dillner J, Clifford G. A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types. *Virology*. 2013;445(1-2):224-31.

41. Cutts F, Franceschi S, Goldie S, Castellsague X. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. *World Health Organization Bulletin of the World Health Organization*. 2007;85(9):719-26.
42. Grce M, Mravak-Stipetić M. Human papillomavirus–associated diseases. *Clinics in Dermatology*. 2014;32(2):253-8.
43. Mao C, Hughes JP, Kiviat N, Kuypers J, Lee SK, Adam DE, et al. Clinical findings among young women with genital human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(3):677-84.
44. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G AM, Serrano B, Valencia S, Brotons M, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 25 feb 2016*. [consulté le 11 nov 2016. 2016.
45. Maglennon GA, Doorbar J. The biology of papillomavirus latency. *The open virology journal*. 2012;6:190-7.
46. Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. *Gynecologic oncology*. 2007;107(2 Suppl 1):S2-5.
47. Beachler DC, Jenkins G, Safaeian M, Kreimer AR, Wentzensen N. Natural Acquired Immunity Against Subsequent Genital Human Papillomavirus Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of infectious diseases*. 2016;213(9):1444-54.
48. Moscicki A-B. Impact of HPV infection in adolescent populations. *Journal of Adolescent Health*. 2005;37(6):S3-S9.
49. Stanley M. Preventing cervical cancer and genital warts - How much protection is enough for HPV vaccines? *The Journal of infection*. 2016;72 Suppl:S23-8.
50. Scherpenisse M, Schepp RM, Mollers M, Meijer CJ, Berbers GA, van der Klis FR. Characteristics of HPV-specific antibody responses induced by infection and vaccination: cross-reactivity, neutralizing activity, avidity and IgG subclasses. *PloS one*. 2013;8(9):e74797.
51. Mamas IN, Sourvinos G, Spandidos DA. Human papilloma virus (HPV) infection in children and adolescents. *European journal of pediatrics*. 2009;168(3):267-73.
52. Doorbar J. Model systems of human papillomavirus-associated disease. *The Journal of pathology*. 2016;238(2):166-79.
53. Clifford G, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders P, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *The Lancet*. 2005;366(9490):991-8.
54. Guan P, Howell-jones R, Li N, Bruni L, De Sanjosé S, Franceschi S, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer. *International journal of cancer*. 2012;131(10):2349-59.
55. Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 2006;2006 Suppl:40470.
56. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2007;7(7):453-9.
57. Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, Snijders PJ, Arslan A, Anh PT, et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *International journal of cancer*. 2006;119(11):2677-84.
58. Smith JS, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-Specific Prevalence of Infection with Human Papillomavirus in Females: A Global Review. *Journal of Adolescent Health*. 2008;43(4):S5.e1-S5.e62.
59. Liu Z, Nyitray AG, Hwang LY, Swartz MD, Abrahamsen M, Lazcano-Ponce E, et al. Human Papillomavirus Prevalence Among 88 Male Virgins Residing in Brazil, Mexico, and the United States. *The Journal of infectious diseases*. 2016;214(8):1188-91.
60. Smith JS, Gilbert PA, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-Specific Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Males: A Global Review. *Journal of Adolescent Health*. 2011;48(6):540-52.
61. Elfstrom KM, Dillner J, Arnheim-Dahlstrom L. Organization and quality of HPV vaccination programs in Europe. *Vaccine*. 2015;33(14):1673-81.
62. Zur Hausen H. HPV vaccines: what remains to be done? Interview by Lauren Constable. *Expert review of vaccines*. 2011;10(11):1505-7.

63. Principi N, Esposito S. Adolescents and vaccines in the western world. *Vaccine*. 2013;31(46):5366-74.
64. Handler NS, Handler MZ, Majewski S, Schwartz RA. Human papillomavirus vaccine trials and tribulations: Vaccine efficacy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;73(5):759-67; quiz 67-8.
65. Fischer S, Bettstetter M, Becher A, Lessel M, Bank C, Krams M, et al. Shift in prevalence of HPV types in cervical cytology specimens in the era of HPV vaccination. *Oncology letters*. 2016;12(1):601-10.
66. Tabrizi SN, Brotherton JML, Kaldor JM, Skinner SR, Cummins E, Liu B, et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *The Journal of infectious diseases*. 2012;206(11):1645.
67. Meshar D, Soldan K, Lehtinen M, Beddows S, Brisson M, Brotherton JM, et al. Population-Level Effects of Human Papillomavirus Vaccination Programs on Infections with Nonvaccine Genotypes. *Emerging infectious diseases*. 2016;22(10):1732-40.
68. Tota JE, Jiang M, Ramanakumar AV, Walter SD, Kaufman JS, Coutlee F, et al. Epidemiologic Evaluation of Human Papillomavirus Type Competition and the Potential for Type Replacement Post-Vaccination. *PloS one*. 2016;11(12):e0166329.
69. Meshar D, Soldan K, Howell-Jones R, Panwar K, Manyenga P, Jit M, et al. Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England. *Vaccine*. 2013;32(1):26-32.
70. Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *The Lancet Infectious Diseases*. 2006;6(1):21-31.
71. Ockenfels HM. Therapeutic management of cutaneous and genital warts. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2016;14(9):892-9.
72. Carifi M, Napolitano D, Morandi M, Dall'Olio D. Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015;11:731-8.
73. Ruiz R, Achlatis S, Verma A, Born H, Kapadia F, Fang Y, et al. Risk factors for adult-onset recurrent respiratory papillomatosis. *The Laryngoscope*. 2014;124(10):2338-44.
74. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, El-Hariry I, McConkey C, Paleri V, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer--systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head & neck*. 2013;35(5):747-55.
75. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, Lynch CF, Hernandez BY, Lyu CW, et al. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(6):dju086.
76. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *The New England journal of medicine*. 2003;348(6):518-27.
77. Cancer WIAfRo. Monographies sur l'évaluation des risques de cancerogénicité pour l'homme. Vol:1-117. Dernière mise à jour: 26 janvier 2017 2017 [Available from: http://monographs.iarc.fr/FR/Classification/latest_classif.php Consulté le 23 Février 2017.
78. Tsikouras P, Zervoudis S, Manav B, Tomara E, Iatrakis G, Romanidis C, et al. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. *Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2016;21(2):320-5.
79. McNamara M, Batur P, Walsh JM, Johnson KM. HPV Update: Vaccination, Screening, and Associated Disease. *Journal of general internal medicine*. 2016;31(11):1360-6.
80. Jentschke M, Hillemanns P. Systematic Comparison of Different Meta-analyses, Systematic Reviews and HTA Reports on Cervical Cancer Screening based on Cytology or HPV Test. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2016;76(10):1081-5.
81. INSPQ. Les infections au virus du papillome humain (VPH) et le portrait des cancers associés à ces infections au Québec In: travail QDdrbedlsa, editor. 2013.
82. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, Paraskevasidi M, Mitra A, Martin-Hirsch PP, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;11:CD012847.

83. Wang KL, Jeng CJ, Yang YC, Chen CA, Cheng WF, Chen TC, et al. The psychological impact of illness among women experiencing human papillomavirus-related illness or screening interventions. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*. 2010;31(1):16-23.
84. Piñeros M, Hernández-Suárez G, Orjuela L, Vargas JC, Pérez G. HPV knowledge and impact of genital warts on self esteem and sexual life in Colombian patients. *BMC public health*. 2013;13:272.
85. Daley EM, Perrin KM, McDermott RJ, Vamos CA, Rayko HL, Packing-Ebuen JL, et al. The Psychosocial Burden of HPV. *Journal of Health Psychology*. 2010;15(2):279-90.
86. Bertram CC, Magnussen L. Informational needs and the experiences of women with abnormal Papanicolaou smears. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. 2008;20(9):455-62.
87. Thangarajah F, Einzmann T, Bergauer F, Patzke J, Schmidt-Petruschkat S, Theune M, et al. Cervical screening program and the psychological impact of an abnormal Pap smear: a self-assessment questionnaire study of 590 patients. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2016;293(2):391-8.
88. Monsonego J, Cortés J, Pereira Da Silva D, Jorge AF, Klein P. [Perception and psychological impact of an abnormal Pap smear. Results of a comparative European survey]. *Gynécologie, obstétrique & fertilité*. 2012;40(4):213.
89. Cothran MM, White JP. Adolescent behavior and sexually transmitted diseases: The dilemma of human papillomavirus. *Health Care for Women International*. 2002;23(3):306-19.
90. Moore SR, Harden KP, Mendle J. Pubertal Timing and Adolescent Sexual Behavior in Girls. *Developmental Psychology*. 2014;50(6):1734-45.
91. Penfold SC, van Teijlingen ER, Tucker JS. Factors associated with self-reported first sexual intercourse in Scottish adolescents. *BMC Research Notes*. 2009;2:42-.
92. Samek DR, Iacono WG, Keyes MA, Epstein M, Bornovalova MA, McGue M. The developmental progression of age 14 behavioral disinhibition, early age of sexual initiation, and subsequent sexual risk-taking behavior. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2014;55(7):784.
93. Boislard PM, Poulin F. Individual, familial, friends-related and contextual predictors of early sexual intercourse. *J Adolesc*. 2011;34(2):289-300.
94. Gilliam ML, Berlin A, Kozloski M, Hernandez M, Grundy M. Interpersonal and Personal Factors Influencing Sexual Debut Among Mexican-American Young Women in the United States. *Journal of Adolescent Health*. 2007;41(5):495-503.
95. Heron J, Low N, Lewis G, Macleod J, Ness A, Waylen A. Social Factors Associated with Readiness for Sexual Activity in Adolescents: A Population-Based Cohort Study. *Archives of Sexual Behavior*. 2015;44(3):669-78.
96. Simons LG, Sutton TE, Simons RL, Gibbons FX, Murry VM. Mechanisms That Link Parenting Practices to Adolescents' Risky Sexual Behavior: A Test of Six Competing Theories. *Journal of youth and adolescence*. 2016;45(2):255-70.
97. Wilder EI, Watt TT. Risky parental behavior and adolescent sexual activity at first coitus. *The Milbank quarterly*. 2002;80(3):481-524, iii-iv.
98. Waldron M, Doran KA, Bucholz KK, Duncan AE, Lynskey MT, Madden PA, et al. Parental separation, parental alcoholism, and timing of first sexual intercourse. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 2015;56(5):550-6.
99. Cook R, Clark D. Is there an association between alcohol consumption and sexually transmitted diseases? A systematic review. *Sexually Transmitted Diseases*. 2005;32(3):156-64.
100. Houts L. But was it wanted? Young women's first voluntary sexual intercourse. *Journal of Family Issues*. 2005;26(8):1082-102.
101. Williams CM, Clear ER, Coker AL. Sexual coercion and sexual violence at first intercourse associated with sexually transmitted infections. *Sex Transm Dis*. 2013;40(10):771-5.
102. Joubert K, Du Mays D. Relations sexuelles et contraception : un portrait des jeunes au cours des années 2000. *Série Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes*. Institut de la statistique du Québec; 2014.
103. Lara LA, Abdo CH. Age at initial sexual intercourse and health of adolescent girls. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2016;29(5):417-23.
104. Igidbashian S, Boveri S, Bottari F, Vidal Urbinati A, Preti E, Casadio C, et al. Prevalence and Risk Factors of Human Papillomavirus Infection in 18-Year-Old Women: Baseline Report of a Prospective Study on Human Papillomavirus Vaccine. *Journal of lower genital tract disease*. 2016.

105. Valentino K, Poronsky CB. Human Papillomavirus Infection and Vaccination. *Journal of Pediatric Nursing*. 2016;31(2):e155-e66.
106. McQuillan G, Kruszon-Moran D, Markowitz LE, Unger ER, Paulose-Ram R. Prevalence of HPV in Adults Aged 18-69: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief*. 2017(280):1-8.
107. Deacon JM, Evans CD, Yule R, Desai M, Binns W, Taylor C, et al. Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort. *British journal of cancer*. 2000;83(11):1565-72.
108. Golusinski P. Risk Factors for Oral Infection with Human Papillomavirus. *Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer*. 2017;206:73-85.
109. Shigeishi H, Sugiyama M. Risk Factors for Oral Human Papillomavirus Infection in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine research*. 2016;8(10):721-9.
110. Pica AL, Leclerc P, Camirand H. « Comportements sexuels chez les élèves de 14 ans et plus », dans, *L'Enquête québécoise sur la santé des jeunes du secondaire 2010-2011. Le visage des jeunes d'aujourd'hui : leur santé physique et leurs habitudes de vie, Tome 1.*, Québec: Institut de la statistique du Québec, p. 208-229; 2012. p. 208-29.
111. Blais M, Raymond S, Manseau H, Otis J, Larose K, Lavigne J. La sexualité des jeunes Québécois et Canadiens. *Regard critique sur le concept d'« hypersexualisation »*. *Globe*. 2009;12(2):23-46.
112. Wang CJ, Palefsky JM. Human Papillomavirus (HPV) Infections and the Importance of HPV Vaccination. *Current epidemiology reports*. 2015;2(2):101-9.
113. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet (London, England)*. 2013;382(9895):889-99.
114. Inc. G. PRODUCT MONOGRAPH CERVARIX®:Human Papillomavirus vaccine Types 16 and 18 (Recombinant, AS04 adjuvanted). In: Inc. G, editor. Mississauga, Ontario 2014.
115. Inc. MC. PRODUCT MONOGRAPH GARDASIL® [Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine]. In: Inc. MC, editor. 2015.
116. Inc. MC. PRODUCT MONOGRAPH GARDASIL®9 [Human Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant]. In: Inc. MC, editor. 2016.
117. Dochez C, Bogers JJ, Verhelst R, Rees H. HPV vaccines to prevent cervical cancer and genital warts: an update. *Vaccine*. 2014;32(14):1595-601.
118. Gee J, Weinbaum C, Sukumaran L, Markowitz LE. Quadrivalent HPV vaccine safety review and safety monitoring plans for nine-valent HPV vaccine in the United States. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2016;12(6):1406-17.
119. Sauvageau C, Gilca V. La vaccination des préadolescents contre les virus du papillome humain (VPH) au Québec : deux ou trois doses? 60 p. + annexes. In: INSPQ, editor. Québec 2013.
120. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KED, Marchant CD, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics*. 2006;118(5):2135.
121. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Fox B, Scholar S, et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: follow-up from months 12-24 in a Phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. *Human vaccines*. 2011;7(12):1343.
122. Einstein MH, Levin MJ, Chatterjee A, Chakhtoura N, Takacs P, Catteau G, et al. Comparative humoral and cellular immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: Follow-up through Month 48 in a Phase III randomized study. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2014;10(12):3455-65.
123. Romanowski B. Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: review of currently available vaccines. *Human vaccines*. 2011;7(2):161-9.
124. Centers for Disease Control and Prevention website. HPV vaccine - questions & answers. Décembre 28, 2015. 2015 [cited 2016 Novembre 03]. Available from: <http://www.cdc.gov/hpv/parents/questions-answers.html>. Consulté le 03 Novembre 2016.

125. Markowitz LE, Hariri S, Lin C, Dunne EF, Steinau M, McQuillan G, et al. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003-2010. *The Journal of infectious diseases*. 2013;208(3):385.
126. Hariri S, Johnson ML, Bennett NM, Bauer HM, Park IU, Schafer S, et al. Population-based trends in high-grade cervical lesions in the early human papillomavirus vaccine era in the United States. *Cancer*. 2015;121(16):2775-81.
127. Brotherton J, Saville A, May C, Chappell G, Gertig D. Human papillomavirus vaccination is changing the epidemiology of high-grade cervical lesions in Australia. *Cancer Causes & Control*. 2015;26(6):953-4.
128. OMS. Vaccins contre les papillomavirus humains: note de synthèse de l'OMS, mai 2017. 2017.
129. Seyferth ER, Bratic JS, Bocchini JA, Jr. Human papillomavirus epidemiology and vaccine recommendations: selected review of the recent literature. *Current opinion in pediatrics*. 2016;28(3):400-6.
130. Costa APF, Cobucci RNO, da Silva JM, da Costa Lima PH, Giraldo PC, Goncalves AK. Safety of Human Papillomavirus 9-Valent Vaccine: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Journal of immunology research*. 2017;2017:3736201.
131. Goncalves AK, Cobucci RN, Rodrigues HM, de Melo AG, Giraldo PC. Safety, tolerability and side effects of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2014;18(6):651-9.
132. Kinoshita T, Ikeda S. Human Papillomavirus (HPV) Vaccination Safety Assessment: The Methods Matter. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2015;54(19):2533.
133. Brotherton JML, Bloem PN. Population-based HPV vaccination programmes are safe and effective: 2017 update and the impetus for achieving better global coverage. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2018;47:42-58.
134. Liu EY, Smith LM, Ellis AK, Whitaker H, Law B, Kwong JC, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination in girls and the risk of autoimmune disorders: the Ontario Grade 8 HPV Vaccine Cohort Study. *Cmaj*. 2018;190(21):E648-e55.
135. MSSS. Protocole d'immunisation du Québec. 6e édition In: Comité sur l'immunisation du Québec, editor. 2013.
136. Smith PJ, Stokley S, Bednarczyk RA, Orenstein WA, Omer SB. HPV vaccination coverage of teen girls: The influence of health care providers. *Vaccine*. 2016;34(13):1604-10.
137. Fisher H, Trotter CL, Audrey S, MacDonald-Wallis K, Hickman M. Inequalities in the uptake of human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2013;42(3):896-908.
138. Fernandez de Casadevante V, Gil Cuesta J, Cantarero-Arevalo L. Determinants in the Uptake of the Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review Based on European Studies. *Frontiers in oncology*. 2015;5:141.
139. Botwright S, Holroyd T, Nanda S, Bloem P, Griffiths UK, Sidibe A, et al. Experiences of operational costs of HPV vaccine delivery strategies in Gavi-supported demonstration projects. *PloS one*. 2017;12(10):e0182663.
140. Loharikar A, Dumolard L, Chu S, Hyde T, Goodman T, Mantel C. Status of New Vaccine Introduction - Worldwide, September 2016. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2016;65(41):1136-40.
141. Smulian EA, Mitchell KR, Stokley S. Interventions to increase HPV vaccination coverage: A systematic review. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2016;12(6):1566-88.
142. Weisberg E, Bateson D, McCaffery K, Skinner SR. HPV vaccination catch up program - utilisation by young Australian women. *Australian family physician*. 2009;38(1-2):72-6.
143. Gouvernement du Québec. Protocole d'immunisation du Québec. 6ème ed2013.
144. Ferrer HB, Trotter C, Hickman M, Audrey S. Barriers and facilitators to HPV vaccination of young women in high-income countries: a qualitative systematic review and evidence synthesis. *BMC public health*. 2014;14:700.
145. INSPQ. Évaluation de l'implantation du programme de vaccination contre le virus du papillome humain (VPH) chez les adolescentes du Québec. Direction des risques biologiques et de la santé au travail. Institut National de Santé Publique du Québec; 2012.

146. Savas LS, Fernandez ME, Jobe D, Carmack CC. Human papillomavirus vaccine: 2-1-1 helplines and minority parent decision-making. *American journal of preventive medicine*. 2012;43(6 Suppl 5):S490-6.
147. Dempsey AF, Abraham LM, Dalton V, Ruffin M. Understanding the reasons why mothers do or do not have their adolescent daughters vaccinated against human papillomavirus. *Annals of epidemiology*. 2009;19(8):531-8.
148. Gamble HL, Klosky JL, Parra GR, Randolph ME. Factors influencing familial decision-making regarding human papillomavirus vaccination. *Journal of pediatric psychology*. 2010;35(7):704-15.
149. Lions C, Pulcini C, Verger P. Papillomavirus vaccine coverage and its determinants in South-Eastern France. *Medecine et maladies infectieuses*. 2013;43(5):195-201.
150. Wang LD, Lam WW, Wu JT, Liao Q, Fielding R. Chinese immigrant parents' vaccination decision making for children: a qualitative analysis. *BMC public health*. 2014;14:133.
151. ISQ. Enquête québécoise sur l'expérience de soins 2010-201 Québec: Institut de la Statistique de Québec, Santé; 2013.
152. Katz IT, Nkala B, Dietrich J, Wallace M, Bekker LG, Pollenz K, et al. A qualitative analysis of factors influencing HPV vaccine uptake in Soweto, South Africa among adolescents and their caregivers. *PloS one*. 2013;8(8):e72094.
153. Attwood C. Factors influencing HPV vaccination choices in different populations identified. *Expert review of vaccines*. 2013;12(11):1241.
154. Brabin L, Roberts SA, Stretch R, Baxter D, Chambers G, Kitchener H, et al. Uptake of first two doses of human papillomavirus vaccine by adolescent schoolgirls in Manchester: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008;336(7652):1056-8.
155. Mullins TL, Griffioen AM, Glynn S, Zimet GD, Rosenthal SL, Fortenberry JD, et al. Human papillomavirus vaccine communication: perspectives of 11-12 year-old girls, mothers, and clinicians. *Vaccine*. 2013;31(42):4894-901.
156. Mattebo M, Grun N, Rosenblad A, Larsson M, Haggstrom-Nordin E, Dalianis T, et al. Sexual experiences in relation to HPV vaccination status in female high school students in Sweden. *The European journal of contraception & reproductive health care : the official journal of the European Society of Contraception*. 2014;19(2):86-92.
157. Ruiz-Sternberg AM, Pinzón-Rondón AM. Risk perception and sexual behavior in HPV-vaccinated and unvaccinated young Colombian women. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2014;126(3):205-8.
158. Mather T, McCaffery K, Juraskova I. Does HPV vaccination affect women's attitudes to cervical cancer screening and safe sexual behaviour? *Vaccine*. 2012;30(21):3196-201.
159. Brown B, Blas MM, Heidari O, Carcamo C, Halsey NA. Reported changes in sexual behaviour and human papillomavirus knowledge in Peruvian female sex workers following participation in a human papillomavirus vaccine trial. *International journal of STD & AIDS*. 2013;24(7):531-5.
160. Coles VA, Patel AS, Allen FL, Keeping ST, Carroll SM. The association of human papillomavirus vaccination with sexual behaviours and human papillomavirus knowledge: a systematic review. *International journal of STD & AIDS*. 2015;26(11):777-88.
161. Forster AS, Marlow LAV, Stephenson J, Wardle J, Waller J. Human papillomavirus vaccination and sexual behaviour: Cross-sectional and longitudinal surveys conducted in England. *Vaccine*. 2012;30(33):4939-44.
162. Marchand E, Glenn B, Bastani R. HPV Vaccination and Sexual Behavior in a Community College Sample. *Journal of Community Health*. 2013;38(6):1010-4.
163. Ratanasiripong NT. Human papillomavirus vaccine increases high-risk sexual behaviors: a myth or valid concern. *The Journal of school nursing : the official publication of the National Association of School Nurses*. 2014;30(6):456-63.
164. Lutringer-Magnin D, Kalecinski J, Cropet C, Barone G, Ronin V, Regnier V, et al. Prevention of sexually transmitted infections among girls and young women in relation to their HPV vaccination status. *European journal of public health*. 2013;23(6):1046-53.
165. Rysavy MB, Kresowik JD, Liu D, Mains L, Lessard M, Ryan GL. Human papillomavirus vaccination and sexual behavior in young women. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2014;27(2):67-71.

166. Bednarczyk R, Davis R, Ault K, Orenstein W, Omer SB. Sexual Activity-Related Outcomes After Human Papillomavirus Vaccination of 11- to 12-Year-Olds. *Pediatrics*. 2012;130(5):798-805.
167. Cummings T, Zimet GD, Brown D, Tu W, Yang Z, Fortenberry JD, et al. Reduction of HPV infections through vaccination among at-risk urban adolescents. *Vaccine*. 2012;30(37):5496-9.
168. Mayhew A, Mullins TLK, Ding L, Rosenthal SL, Zimet GD, Morrow C, et al. Risk perceptions and subsequent sexual behaviors after HPV vaccination in adolescents. *Pediatrics*. 2014;133(3):404.
169. Sadler L, Roberts SA, Hampal G, McManus D, Mandal D, Brabin L. Comparing risk behaviours of human papillomavirus-vaccinated and non-vaccinated women. *The journal of family planning and reproductive health care / Faculty of Family Planning & Reproductive Health Care, Royal College of Obstetricians & Gynaecologists*. 2015;41(4):255-8.
170. Hansen BT, Kjaer SK, Arnheim-Dahlstrom L, Liaw KL, Jensen KE, Thomsen LT, et al. Human papillomavirus (HPV) vaccination and subsequent sexual behaviour: evidence from a large survey of Nordic women. *Vaccine*. 2014;32(39):4945-53.
171. Smith L, Kaufman J, Strumpf E, Lévesque L. Effect of human papillomavirus (HPV) vaccination on clinical indicators of sexual behaviour among adolescent girls: the Ontario Grade 8 HPV Vaccine Cohort Study. *Canadian Medical Association Journal*. 2015;187(2):E74-E81.
172. Jena AB, Goldman DP, Seabury SA. Incidence of sexually transmitted infections after human papillomavirus vaccination among adolescent females. *JAMA internal medicine*. 2015;175(4):617.
173. Ferris DG, Cromwell L, Waller JL, Horn L. Most parents do not think receiving human papillomavirus vaccine would encourage sexual activity in their children. *Journal of lower genital tract disease*. 2010;14(3):179-84.
174. Marlow LA, Forster AS, Wardle J, Waller J. Mothers' and adolescents' beliefs about risk compensation following HPV vaccination. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 2009;44(5):446-51.
175. Al Romaih W, Srinivas A, Shahtahmasebi S, Omar H. No significant change in sexual behavior in association with human papillomavirus vaccination in young girls. *Int J Child Adolesc Health* 2011;4:351-5.
176. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2010;63(8):834-40.
177. Mullins TLK, Ding L, Huang B, Kahn JA. HPV Vaccine Risk Perceptions and Subsequent Sexual Behaviors and Sexually Transmitted Infections Among Adolescent Girls. *Journal of Adolescent Health*. 2015;56(2):S14-S.
178. Underhill K. Study designs for identifying risk compensation behavior among users of biomedical HIV prevention technologies: Balancing methodological rigor and research ethics. *Social Science & Medicine*. 2013;94:115-23.
179. Liddon NC, Leichter JS, Markowitz LE. Human papillomavirus vaccine and sexual behavior among adolescent and young women. *American journal of preventive medicine*. 2012;42(1):44-52.
180. Remschmidt C, Fesenfeld M, Kaufmann AM, Deleré Y. Sexual behavior and factors associated with young age at first intercourse and HPV vaccine uptake among young women in Germany: implications for HPV vaccination policies. *BMC public health*. 2014;14:1248.
181. Remler DK, Van Ryzin GG. *Research methods in practice : strategies for description and causation*. Second edition ed2015, pages 102-103. xxvii, 606 pages p.
182. Berenson AB, Croisant S. Early sexual debut warrants HPV vaccination at an earlier age. *Vaccine*. 2017;35(9):1195-6.
183. Hogben M, Liddon N. Disinhibition and risk compensation: scope, definitions, and perspective. *Sexually transmitted diseases*. 2008;35(12):1009.
184. Eaton L, Kalichman S. Risk compensation in HIV prevention: Implications for vaccines, microbicides, and other biomedical HIV prevention technologies. *Current HIV/AIDS Reports*. 2007;4(4):165-72.
185. Brewer N, Cuite C, Herrington J, Weinstein N. Risk compensation and vaccination: Can getting vaccinated cause people to engage in risky behaviors? *Annals of Behavioral Medicine*. 2007;34(1):95-9.
186. Westercamp N, Agot K, Jaoko W, Bailey R. Risk Compensation Following Male Circumcision: Results from a Two-Year Prospective Cohort Study of Recently Circumcised and Uncircumcised Men in Nyanza Province, Kenya. *AIDS and Behavior*. 2014;18(9):1764-75.

187. Doyle JS, Degenhardt L, Pedrana AE, McBryde ES, Guy RJ, Stoove MA, et al. Effects of HIV antiretroviral therapy on sexual and injecting risk-taking behavior: a systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;59(10):1483-94.
188. Crepaz N, Hart TA, Marks G. Highly active antiretroviral therapy and sexual risk behavior: a meta-analytic review. *Jama*. 2004;292(2):224-36.
189. Guest G, Shattuck D, Johnson L, Akumatey B, Clarke EE, Chen PL, et al. Changes in sexual risk behavior among participants in a PrEP HIV prevention trial. *Sex Transm Dis*. 2008;35(12):1002-8.
190. Kapoor S. The HPV Vaccine and Behavioral Disinhibition. *Journal of Adolescent Health*. 2008;42(1):105-.
191. Wilson NL, Xiong W, Mattson CL. Is Sex Like Driving? HIV Prevention and Risk Compensation. *Journal of development economics*. 2014;106:78-91.
192. Cassell MM, Halperin DT, Shelton JD, Stanton D. Risk compensation: the Achilles' heel of innovations in HIV prevention? *BMJ (Clinical research ed)*. 2006;332(7541):605-7.
193. Autier P, Doré JF, Cattaruzza MS, Renard F, Luther H, Gentiloni-Silverj F, et al. Sunscreen use, wearing clothes, and number of nevi in 6- to 7-year-old European children. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(24):1873.
194. Ports KA, Barnack-Tavlaris JL, Mosavel M, Murithi LK. Young Women's Sexual and Reproductive Health Post HPV Vaccination. *Women's Reproductive Health*. 2014;1(1):43-55.
195. Turbin MS, Jessor R, Costa FM, Dong Q, Zhang H, Wang C. Protective and Risk Factors in Health-Enhancing Behavior Among Adolescents in China and the United States: Does Social Context Matter? *Health Psychology*. 2006;25(4):445-54.
196. Sauvageau C, Mayrand M-H, Gilca V, Coutlée F, Dionne M, Boulianne N, et al. Protocole ICI-VPH : Impact des calendriers d'immunisation contre les VPH. Québec: ministère de la Santé et des Services sociaux, 2016, version #8.
197. Sauvageau C, Mayrand M-H, Ouakki M, Dufou-Turbis C, Gilca V, Coutlée F, et al. Baseline data from a randomised controlled trial with the quadrivalent vaccine comparing a 2-dose schedule (0-6 months) to an extended one (0-6-60 months): ICI-VPH study. *HPV 2015; Lisbon, Portugal*2015.
198. Pampalon R, Hamel D, Raymond G. Indice de défavorisation pour l'étude de la santé et du bien-être au Québec, mise à jour 2001. [Montréal]: Institut national de santé publique du Québec Unité Connaissance-surveillance; 2004. 11 p p.
199. Pampalon R, Raymond G. Indice de défavorisation matérielle et sociale : son application au secteur de la santé et du bien-être. *Santé Société et Solidarité*. 2003;1:191-208.
200. CIUSSSCN. L'indice de défavorisation matérielle et sociale 2011 dans la capitale-Nationale: une nouvelle version pour mieux caractériser nos territoires, Direction de santé publique, 2017, 36p. 2017.
201. Aujo JC, Bakeera-Kitaka S, Kiguli S, Mirembe F. No difference in sexual behavior of adolescent girls following Human Papilloma Virus vaccination: a case study two districts in Uganda; Nakasongola and Luwero. *BMC public health*. 2014;14:155-.
202. Resnick MD, Bearman PS, Blum RW, Bauman KE, Harris KM, Jones J, et al. Protecting Adolescents From Harm: Findings From the National Longitudinal Study on Adolescent Health. *Jama*. 1997;278(10):823-32.
203. Varga-Toth A, Maroti-Nagy A, Nemeth G, Paulik E. Menarche as a predictor of risk-taking behavior in a sample of Hungarian adolescent girls. *International journal of adolescent medicine and health*. 2017.
204. Santelli JS, Song X, Holden IK, Wunder K, Zhong X, Wei Y, et al. Prevalence of Sexual Experience and Initiation of Sexual Intercourse Among Adolescents, Rakai District, Uganda, 1994-2011. *J Adolesc Health*. 2015;57(5):496-505.
205. Kahn JA, Xu J, Zimet GD, Liu N, Gonin R, Dillard ME, et al. Risk Perceptions After Human Papillomavirus Vaccination in HIV-Infected Adolescents and Young Adult Women. *Journal of Adolescent Health*. 2012;50(5):464-70.
206. Abma JC, Sonenstein FL. Sexual activity and contraceptive practices among teenagers in the United States, 1988 and 1995. *Vital Health Stat* 23. 2001(21):1-79.

207. Rotermann M. "Comportement sexuel et utilisation du condom chez les 15 à 24 ans en 2003 et en 2009-2010 – Santé en bref ", Statistique Canada, no 82-003-XPF au catalogue, Rapports sur la santé 2012. p. 6. 2012.
208. Prayudi PK, Permatasari AA, Winata IG, Suwiyoga K. Impact of human papilloma virus vaccination on adolescent knowledge, perception of sexual risk and need for safer sexual behaviors in Bali, Indonesia. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2016;42(12):1829-38.
209. DiClemente RJ. Validity of Self-reported Sexual Behavior Among Adolescents: Where Do We Go from Here? *AIDS Behav*. 2016;20 Suppl 1:S215-7.
210. Venne S, Lambert G, Blouin K. Portrait des infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS) au Québec : année 2014 (et projections 2015). INSPQ. 2015.
211. Wellings K, Nanchahal K, Maccdowall W, McManus S, Erens B, Mercer CH, et al. Sexual behaviour in Britain: Early heterosexual experience. . *The Lancet Global health*. 2001;358 1843-50.
212. Rashed AN, Hsia Y, Wilton L, Ziller M, Kostev K, Tomlin S. Trends and patterns of hormonal contraceptive prescribing for adolescents in primary care in the U.K. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2015;41(3):216-22.
213. Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: an update on pharmacological treatments and management strategies. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2012;13(15):2157-70.
214. Whitney KM, Ditre CM. Management strategies for acne vulgaris. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2011;4:41-53.
215. Santelli J, Lowry R, Brener N, Robin L. The association of sexual behaviors with socioeconomic status, family structure, and race/ethnicity among US adolescents. *American journal of public health*. 2000;90(10):1582-8.
216. Biello KB, Ickovics J, Niccolai L, Lin H, Kershaw T. Racial differences in age at first sexual intercourse: residential racial segregation and the black-white disparity among U.S. adolescents. *Public health reports (Washington, DC : 1974)*. 2013;128 Suppl 1:23-32.
217. CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report: Youth Risk Behavior Surveillance —United States, 2015. 2016. Contract No.: 6.
218. Boden JM, Fergusson DM, Horwood LJ. Age of menarche and psychosocial outcomes in a New Zealand birth cohort. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2011;50(2):132-40.e5.
219. Deppen A, Jeannin A, Michaud PA, Alsaker F, Suris JC. Subjective pubertal timing and health-compromising behaviours among Swiss adolescent girls reporting an on-time objective pubertal timing. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2012;101(8):868-72.
220. Downing J, Bellis MA. Early pubertal onset and its relationship with sexual risk taking, substance use and anti-social behaviour: a preliminary cross-sectional study. *BMC public health*. 2009;9:446.
221. Negriff S, Susman EJ, Trickett PK. The developmental pathway from pubertal timing to delinquency and sexual activity from early to late adolescence. *Journal of youth and adolescence*. 2011;40(10):1343-56.
222. Ibitoye M, Choi C, Tai H, Lee G, Sommer M. Early menarche: A systematic review of its effect on sexual and reproductive health in low- and middle-income countries. *PloS one*. 2017;12(6):e0178884.
223. Marino JL, Skinner SR, Doherty DA, Rosenthal SL, Cooper Robbins SC, Cannon J, et al. Age at menarche and age at first sexual intercourse: a prospective cohort study. *Pediatrics*. 2013;132(6):1028.
224. Stupiansky NW, Zimet GD, Cummings T, Fortenberry JD, Shew M. Accuracy of self-reported human papillomavirus vaccine receipt among adolescent girls and their mothers. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 2012;50(1):103-5.
225. Markowski F, Toth E, Boulianne N, Gagné R, Langlois M, Dubé M-A. Vaccination en milieu scolaire. *Flash Vigie [Internet]*. Février 2017; 12:[4 p.].
226. Mullins TLK, Zimet GD, Rosenthal SL, Morrow C, Ding L, Shew M, et al. Adolescent perceptions of risk and need for safer sexual behaviors after first human papillomavirus vaccination. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2012;166(1):82.
227. Mullins TL, Zimet GD, Rosenthal SL, Morrow C, Ding L, Huang B, et al. Human papillomavirus vaccine-related risk perceptions and subsequent sexual behaviors and sexually transmitted infections among vaccinated adolescent women. *Vaccine*. 2016;34(34):4040-5.

228. Orr DP, Fortenberry JD, Blythe MJ. Validity of self-reported sexual behaviors in adolescent women using biomarker outcomes. *Sexually transmitted diseases*. 1997;24(5):261.
229. Arth A, Clouston M-C, Lapierre R, Tremblay F, Bergeron A. Les maladies infectieuses au Saguenay-Lac-Saint-Jean. DSP du CIUSSS; Janvier 2016.
230. MSSS. Protocole d'immunisation du Québec (PIQ): Données de couverture vaccinale au Québec 2012 [Available from: http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/piq/html/web_help/Couverture_vaccinale_Qc.htm consulté le 15 janvier 2016.
231. Maness SB, Branscum P. Utilizing a Social Determinant of Health Framework as Determinants of Perceived Behavioral Control. *Family & community health*. 2017;40(1):39-42.

ANNEXES

Annexe 1. Revues systématiques sur le VPH et la compensation de risque

Article Auteur (année)	Kasting ML Hum Vaccin Imm 2016 Jun 2	Madhivan P Am J Prev Med. 2016 Sep	Type etudes Pays participants
Aujo (2014)	x	X	Transversale Ugd 200 vs 200 12-15ans
Bowyer (2014)*	-	x	Transversale UK 1499 vs 413 15-16 ans
Guo (2015)	-	x	Transversale EU 177 vs 701 20-26 ans
Hansen (2014)*	X 3805 vs 40247	X	Transversale Sca 2535 vs 37481 18-45 ans
Liddon (2012)*	X 279 vs 964	X	Transversale EU 630 15-19 ans vs 613 20-24 ans
Lutrigen-M (2013)*	x	X	Transversale Fr 135 vs 181 14-23 ans
Marchand (2013)*	x	X	Transversale EU 42 vs 72 18-26 ans
Mather (2012)*	x	X	Transversale Aust 119 vs 74 18-30 ans
Mattebo (2014)	x	X	Transversale Swd 227 vs 121 17-21 ans
Ratanasiripong (2014)*	x	X	Transversale EU 209 vs 175 18-26 ans
Ruiz-Sternberg (2014) *	x	X	Transversale Col 506 vs 930 <26 ans
Rysavy (2014)*	x	X	Transversale EU 153 vs 70 13-24 ans
Sadler (2015)	X 231 vs 132	X	Transversale UK 225 vs 111 14-20 ans
Sopracordevole (2013)	-	X	Transversale It 286 vs 343 13-20 ans
Bednarczyk (2012)*	x	x	Cohort retro EU 493 vs 905 11-12 ans
Brown (2013)*	x	x	Essai clinique Per 200 avec 2 calendriers 18-26 ans
Cummings (2012)*	x	x	Cohort retro EU 75 vs 150 14-17 ans
Forster (2012)*	X 148 vs 259	x	Cohort prosp 6 mois UK 433 vs 620 16-17 ans
Jena (2015)*	x	X	Longitu BD assur EU 21610 vs 186501 12-18 ans
Romaih (2011)	x	x	Cohort retro EU 499 vaccinées 16 ans
Smith (2015)*	x	x	Quasi-exper Can 4 cohort 260493 filles 13 ans
Mayhew (2014)*	x	-	Cohort prosp 6 mois EU 339 13-21 ans vaccinées
Ports (2014)*	x	-	Quali Ugd Focus grp semistruct 52 filles 12-15 ans
Aujo	x	-	Quali EU entrev tel semistruct 30 fem 19-25 ans

Aust : Australie, Can : Canada, Col : Colombie, EU : Union-Européenne, Fr : France, It : Italie, Per : Pérou,
Sca : Scandinavie, Swd : Suède, Ugd : Uganda, UK : Royaume-Uni

Annexe 2. Questionnaire de base ICI-VPH

Répondre au questionnaire vous prendra environ 10 minutes. Nous aimerions que vous répondiez à toutes les questions, mais si vous ne voulez pas répondre à une question, veuillez cocher « préfère ne pas répondre ». Toutes les informations que vous inscrirez au questionnaire demeureront strictement confidentielles.

Il n'est pas possible de sauvegarder vos réponses avant d'avoir complété le questionnaire en entier. Veuillez répondre à toutes les questions, puis cliquez « soumettre ». Un message s'affichera alors pour vous confirmer que vos réponses au questionnaire ont été soumises avec succès.

Si vous ne savez pas comment répondre à une question, veuillez demander de l'aide à l'infirmière de recherche ou à l'assistante de recherche.

A. Questions sociodémographiques

1. Êtes-vous présentement étudiante à temps plein à l'école secondaire ?

Oui

Non

Préfère ne pas répondre

2. Êtes-vous née au Canada ?

Oui

Non

Préfère ne pas répondre

3. Depuis combien de temps vivez-vous au Canada ?

Moins de 2 ans

Entre 2 et 5 ans

Entre 6 et 10 ans

Plus de 10 ans

Toute ma vie

Pas certaine

Préfère ne pas répondre

4. De quelle origine ethnique ou culturelle êtes-vous ?

(Cochez tout ce qui s'applique)

- Canadienne-française
- Canadienne Anglaise
- Autochtone/Premières Nations
- Noire (Africaine)
- Noire (Antilles, États-Unis, Amérique du Sud)
- Britannique, Écossaise ou Irlandaise
- Française (de France)
- Italienne
- Grecque
- Portugaise
- Juive de descendance européenne
- Juive de descendance séfarade
- Européenne autre (Allemande, Hollandaise, Ukrainienne, etc.)
- Maghrébine ou moyen orientale (par exemple, Afghane, Iranienne, Arabe, etc.)
- Asiatique de l'Est (par exemple, Chinoise, Japonaise, Coréenne, etc.)
- Asiatique du Sud (par exemple, Indienne de l'Est, Pakistanaise, Sri Lankaise, etc.)
- Asiatique du Sud-Est (par exemple, Cambodgienne, Philippine, Indonésienne, Vietnamienne, etc.)
- Latino-Américaine, Sud-Américaine, Amérique centrale
- Australienne, des îles de l'océan Pacifique
- Autre, veuillez spécifier : _____
- Pas certaine
- Préfère ne pas répondre

B. Histoire médicale

5. Lorsque vous avez reçu le vaccin contre le VPH, preniez-vous des médicaments qui affectaient votre système immunitaire (par exemple, comprimés de cortisone, des anticorps monoclonaux [Humira, Remicade, Rituxan]) ?

- Oui **
- Non
- Pas certaine **
- Préfère ne pas répondre **

6. Lorsque vous avez reçu le vaccin contre le VPH, aviez-vous des conditions médicales qui affectaient votre système immunitaire (par exemple, arthrite rhumatoïde juvénile, lupus) ?

- Oui **
- Non
- Pas certaine **
- Préfère ne pas répondre **

** : Participante doit aviser l'infirmière, elle pourrait ne pas être éligible.

7. **Prenez-vous actuellement des médicaments qui affectent votre système immunitaire (par exemple, comprimés de cortisone, des anticorps monoclonaux [Humira, Remicade, Rituxan]) ?**

Oui **

Non

Pas certaine **

Préfère ne pas répondre **

8. **Avez-vous actuellement des conditions médicales qui affectent votre système immunitaire (par exemple, arthrite rhumatoïde juvénile, lupus) ?**

Oui **

Non

Pas certaine **

Préfère ne pas répondre **

9. **Quel âge aviez-vous quand vous avez eu votre première menstruation (règles) ?**

Je n'ai pas eu mes premières menstruations

8 ans ou moins

9 ans

10 ans

11 ans

12 ans

13 ans

14 ans

15 ans

16 ans

17 ans ou plus

Pas certaine

Préfère ne pas répondre

10. **Prenez-vous actuellement des médicaments hormonaux? (Par exemple, la pilule [anticonceptionnelle], Depo-Provera, « timbre contraceptif », « anneau », stérilet Mirena) ?**

Oui

Non (allez à la question 11)

Pas certaine (allez à la question 11)

Préfère ne pas répondre (allez à la question 11)

Si oui,



10.1. Lequel des médicaments hormonaux suivants utilisez-vous en ce moment ? (Cochez tout ce qui s'applique)

- La pilule (anticonceptionnelle)
- Injection (Depo-Provera)
- Timbre contraceptif (Evra)
- Anneau (Nuvaring)
- Stérilet avec hormone (Mirena)
- Pas certaine
- Préfère ne pas répondre
- Autre, veuillez spécifier : _____

11. Avez-vous déjà fumé une cigarette entière ?

- Oui
- Non (allez à la question 12)
- Préfère ne pas répondre (allez à la question 12)

Si oui,



11.1. Au cours de votre vie, avez-vous fumé 100 cigarettes ou plus (environ 4 paquets) ?

- Oui
- Non
- Pas certaine
- Préfère ne pas répondre

11.2. À quel âge avez-vous fumé votre première cigarette entière ?

- Je connais l'âge approximatif, veuillez spécifier : _____
- Je n'ai aucune idée de l'âge approximatif
- Préfère ne pas répondre

11.3. Présentement, à quelle fréquence fumez-vous des cigarettes ?

- Chaque jour
- Chaque semaine
- À l'occasion (moins d'une fois par semaine)
- Je ne fume plus (allez à la question 12)
- Préfère ne pas répondre (allez à la question 12)

Si vous avez répondu chaque jour, chaque semaine ou à l'occasion

↳ **11.3.1 Les jours où vous fumez, combien de cigarettes fumez-vous habituellement (en moyenne) ?**

Je connais le nombre approximatif, veuillez spécifier : _____

Je n'ai aucune idée du nombre approximatif

Préfère ne pas répondre

C. Santé sexuelle

La sexualité est souvent un élément important de la vie des gens. Bien qu'elle soit très privée, nous espérons que vous partagerez certaines informations avec nous.

12. Avez-vous déjà eu des contacts sexuels avec une autre personne ?

Oui

Non (allez à la question 13)

Préfère ne pas répondre (allez à la question 13)

Si oui,

↳ **12.1. Au cours de votre vie, avec combien de partenaires féminines différentes avez-vous eu des rapports sexuels ?**

Je n'ai jamais eu de rapports sexuels avec des partenaires féminines (allez à la question 12.3)

J'ai déjà eu des rapports sexuels avec des partenaires féminines, et je connais le nombre approximatif, veuillez spécifier : _____

J'ai déjà eu des rapports sexuels avec des partenaires féminines, MAIS je n'ai aucune idée du nombre approximatif

Je ne suis pas certaine d'avoir eu ou non des rapports sexuels avec des partenaires féminines

Préfère ne pas répondre

12.2 Dans la dernière année, avec combien de partenaires féminines différentes avez-vous eu des rapports sexuels ?

Je n'ai pas eu de rapports sexuels avec des partenaires féminines cette année

J'ai eu des rapports sexuels avec des partenaires féminines, et je connais le nombre approximatif, veuillez spécifier : _____

J'ai eu des rapports sexuels avec des partenaires féminines, MAIS je n'ai aucune idée du nombre approximatif

Je ne suis pas certaine d'avoir eu ou non des rapports sexuels avec des partenaires féminines cette année

Préfère ne pas répondre

12.3 Avez-vous déjà eu des relations sexuelles avec pénétration (vaginale ou anale) ?

Oui

Non (allez à la question 13)

Préfère ne pas répondre (allez à la question 13)

Si oui,

12.3.1 Quel âge aviez-vous quand vous avez eu des relations sexuelles avec pénétration pour la première fois (avec un partenaire masculin) ?

Moins de 12 ans

12 ans

13 ans

14 ans

15 ans

16 ans

17 ans ou plus

Pas certaine

Préfère ne pas répondre

12.3.2 Au cours de votre vie, avec combien de partenaires masculins différents avez-vous eu des relations sexuelles avec pénétration ?

Je connais le nombre approximatif, veuillez spécifier : _____

Je n'ai aucune idée du nombre approximatif

Préfère ne pas répondre

12.3.3 Dans la dernière année, avec combien de partenaires masculins différents avez-vous eu des relations sexuelles avec pénétration ?

Je n'ai pas eu de rapports sexuels avec des partenaires masculins cette année

J'ai eu des rapports sexuels avec des partenaires masculins, et je connais le nombre approximatif, veuillez spécifier : _____

J'ai eu des rapports sexuels avec des partenaires masculins, MAIS je n'ai aucune idée du nombre approximatif

Je ne suis pas certaine d'avoir eu ou non des rapports sexuels avec des partenaires masculins cette année

Préfère ne pas répondre

12.3.4 Est-ce que vous ou vos partenaires masculins utilisez habituellement un condom ou autre barrière en latex ?

- Oui, toujours
- Oui, la moitié du temps
- Oui, parfois mais moins que la moitié du temps
- Jamais
- Pas certaine
- Préfère ne pas répondre

12.3.5 La dernière fois que vous avez eu des relations sexuelles avec pénétration, est-ce que vous ou votre partenaire avez utilisé un condom ou autre barrière en latex ?

- Oui
- Non
- Pas certaine
- Préfère ne pas répondre

**12.4 Combien de fois avez-vous été enceinte ?
(Ne cochez qu'une seule réponse)**

- 0 fois
- 1 fois, mais je ne suis pas enceinte présentement
- 1 fois, et je suis présentement enceinte **
- 2 fois, mais je ne suis pas enceinte présentement
- 2 fois, et je suis présentement enceinte **
- 3 fois ou plus, mais je ne suis pas enceinte présentement
- 3 fois ou plus, et je suis présentement enceinte **
- Pas certaine **
- Préfère ne pas répondre **

13. Avez-vous déjà été informée par un médecin ou une infirmière que vous avez eu une infection transmissible sexuellement ou par le sang (condylomes, herpès génital, chlamydia, syphilis, gonorrhée, VIH, etc.) ?

- Oui
- Non
- Pas certaine
- Préfère ne pas répondre

Si oui, est-ce qu'on vous a dit que votre infection transmissible sexuellement ou par le sang était :

(Cocher tout ce qui s'applique)



13.1 Des verrues génitales (condylomes) ?

- Oui
- Non
- Pas certaine
- Préfère ne pas répondre

13.2 L'herpès génital ?

- Oui
- Non
- Pas certaine
- Préfère ne pas répondre

13.3 La chlamydia ?

- Oui
- Non
- Pas certaine
- Préfère ne pas répondre

13.4 La gonorrhée ?

- Oui
- Non
- Pas certaine
- Préfère ne pas répondre

13.5 La syphilis ?

- Oui
- Non
- Pas certaine
- Préfère ne pas répondre

13.6 L'hépatite B ?

- Oui
- Non
- Pas certaine
- Préfère ne pas répondre

13.7 Le sida ou une infection au VIH ?

- Oui
- Non
- Pas certaine
- Préfère ne pas répondre

13.8 Autre ?

Oui, veuillez spécifier : _____

Non

Pas certaine

Préfère ne pas répondre

Nous vous remercions d'avoir rempli le questionnaire. Toutes vos réponses resteront strictement confidentielles.

Nous vous rappellerons de compléter le prochain questionnaire dans environ 1 an.

Si vous avez des questions à propos de votre santé sexuelle, vous pouvez en discuter avec votre médecin, l'infirmière dans votre milieu scolaire, un professionnel de la santé au CLSC, ou encore vous pouvez visiter le site de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada :

www.masexualite.ca

ICI-VPH : Questionnaire de suivi

Répondre au questionnaire vous prendra environ 5 minutes. Nous aimerions que vous répondiez à toutes les questions, mais si vous ne voulez pas répondre à une question, veuillez cocher « préfère ne pas répondre ». Toutes les informations que vous inscrirez au questionnaire demeureront strictement confidentielles.

Il n'est pas possible de sauvegarder vos réponses avant d'avoir complété le questionnaire en entier. Veuillez répondre à toutes les questions, puis cliquez « soumettre ». Un message s'affichera alors pour vous confirmer que vos réponses au questionnaire ont été soumises avec succès.

Si vous ne savez pas comment répondre à une question, veuillez appeler la ligne téléphonique sans frais au numéro : 1 (866) 317-6606, poste 388. Une infirmière de recherche pourra vous répondre entre 8h et 16h30 du lundi au vendredi. En dehors de ces heures, vous pouvez laisser un message avec vos coordonnées et le meilleur moment pour vous rejoindre (incluant soir et fin de semaine), une infirmière vous rappellera dès que possible.

A. Questions sociodémographiques

1. Dans quelle province vivez-vous actuellement ?

(Si vous n'êtes pas au Canada présentement, choisissez « autre »)

- Québec
- Colombie-Britannique
- Alberta
- Île-du-Prince-Édouard
- Nouvelle-Écosse
- Autre, veuillez spécifier: _____

2. Quel est votre niveau de scolarité actuellement ?

(Cochez une seule des cases parmi les suivantes, correspondant au plus haut niveau qui s'applique)

- Secondaire non-complété
- Secondaire complété
- Collégial non-complété
- Collégial complété
- Universitaire 1er cycle non complété
- Universitaire 1er cycle complété

B. Histoire médicale

3. Avez-vous reçu une dose supplémentaire du vaccin contre le VPH non prévue à l'étude depuis la dernière fois où vous avez répondu au questionnaire ?

- Oui
- Non
- Pas certaine
- Préfère ne pas répondre

4. Prenez-vous actuellement des médicaments qui affectent votre système immunitaire (par exemple, comprimés de cortisone, des anticorps monoclonaux (Humira, Remicade, Rituxan)) ?

- Oui
- Non
- Pas certaine
- Préfère ne pas répondre

5. Avez-vous actuellement des conditions médicales qui affectent votre système immunitaire (par exemple, arthrite rhumatoïde juvénile, lupus) ?

- Oui
- Non
- Pas certaine
- Préfère ne pas répondre

6. Depuis le dernier questionnaire l'an passé, avez-vous eu votre première menstruation (règles) ?

- Oui
- Non-applicable, lors du dernier questionnaire j'avais déjà eu ma première menstruation

7. Prenez-vous actuellement des médicaments hormonaux ? (Par exemple, la pilule (anticonceptionnelle), Depo-Provera, « timbre contraceptif », « anneau », stérilet Mirena) ?

- Oui
- Non (allez à la question 8)
- Pas certaine (allez à la question 8)
- Préfère ne pas répondre (allez à la question 8)

Si oui,



7.1. Lequel des médicaments hormonaux suivants utilisez-vous en ce moment ?

(Cochez celui qui s'applique)

- La pilule (anticonceptionnelle)
- Injection (Depo-Provera)
- Timbre contraceptif (Evra)
- Anneau (Nuvaring)
- Stérilet avec hormone (Mirena)
- Autre : _____
- Pas certaine
- Préfère ne pas répondre

8. Avez-vous fumé la cigarette depuis la dernière fois où vous avez répondu au questionnaire (environ un an) ?

- Oui
- Non (allez à la question 9)
- Préfère ne pas répondre (allez à la question 9)

Si oui,



8.1 Présentement, à quelle fréquence fumez-vous des cigarettes ? (Ne cochez qu'une seule réponse)

- Chaque jour
- Chaque semaine
- Occasionnellement, mais moins qu'à chaque semaine
- Je ne fume plus (allez à la question 9)
- Préfère ne pas répondre (allez à la question 9)

Si vous avez répondu chaque jour, chaque semaine ou à l'occasion



8.1.1 Les jours où vous fumez, combien de cigarettes fumez-vous habituellement (en moyenne) ?

- Je connais le nombre approximatif, veuillez spécifier : _____
- Je n'ai aucune idée du nombre approximatif
- Préfère ne pas répondre

C. Santé sexuelle

La sexualité est souvent un élément important de la vie des gens. Bien qu'elle soit très privée, nous espérons que vous partagerez certaines informations avec nous.
9. Au cours de la dernière année, avez-vous eu des contacts sexuels avec une autre personne ?

- Oui
- Non (allez à la question 10)
- Préfère ne pas répondre (allez à la question 10)

Si oui,



9.1 Dans la dernière année, avec combien de partenaires féminines différentes avez-vous eu des rapports sexuels ?

- Je n'ai pas eu de rapports sexuels avec des partenaires féminines cette année
- J'ai eu des rapports sexuels avec des partenaires féminines, et je connais le nombre approximatif, veuillez spécifier : _____
- J'ai eu des rapports sexuels avec des partenaires féminines, MAIS je n'ai aucune idée du nombre approximatif
- Je ne suis pas certaine d'avoir eu ou non des rapports sexuels avec des partenaires féminines cette année
- Préfère ne pas répondre

9.2 Au cours de la dernière année, avez-vous eu des relations sexuelles avec pénétration (vaginale ou anale) ?

- Oui
- Non (allez à la question 10)
- Préfère ne pas répondre (allez à la question 10)

Si oui,



9.2.1 Dans la dernière année, avec combien de partenaires masculins différents avez-vous eu des relations sexuelles avec pénétration (vaginale ou anale) ?

- Je connais le nombre approximatif, veuillez spécifier : _____
- Je n'ai aucune idée du nombre approximatif
- Préfère ne pas répondre

9.2.2 Dans la dernière année est-ce que vous ou votre partenaire masculin avez habituellement utilisé un condom ou autre barrière en latex ?

- Oui, toujours
- Pas certaine
- Préfère ne pas répondre

9.2.3 La dernière fois que vous avez eu des relations sexuelles avec pénétration (vaginale ou anale), est-ce que vous ou votre partenaire masculin avez utilisé un condom ou autre barrière en latex ?

- Oui
- Non
- Pas certaine
- Préfère ne pas répondre

9.3 Avez-vous été enceinte depuis la dernière fois où vous avez répondu au questionnaire (incluant présentement) ?

- Oui
- Non
- Pas certaine
- Préfère ne pas répondre

10. Depuis la dernière fois où vous avez répondu au questionnaire, avez-vous été informée par un médecin ou une infirmière que vous avez eu une infection transmissible sexuellement ou par le sang (condylomes, herpès génital, chlamydia, syphilis, gonorrhée, VIH, etc.) ?

- Oui
- Non
- Pas certaine
- Préfère ne pas répondre

Si oui, est-ce qu'on vous a dit que votre infection transmissible sexuellement ou par le sang était :



(Cocher tout ce qui s'applique)

10.1 Des verrues génitales (condylomes) ?

- Oui
- Non
- Pas certaine
- Préfère ne pas répondre

10.2 L'herpès génital ?

- Oui
- Non
- Pas certaine
- Préfère ne pas répondre

10.3 La chlamydia ?

- Oui
- Non
- Pas certaine
- Préfère ne pas répondre

10.4 La gonorrhée ?

- Oui
- Non
- Pas certaine
- Préfère ne pas répondre

10.5 La syphilis ?

- Oui
- Non
- Pas certaine
- Préfère ne pas répondre

10.6 L'hépatite B ?

- Oui
- Non
- Pas certaine
- Préfère ne pas répondre

10.7 Le sida ou une infection au VIH ?

- Oui
- Non
- Pas certaine
- Préfère ne pas répondre

10.8 Autre ?

- Oui, veuillez spécifier : _____
- Non
- Pas certaine
- Préfère ne pas répondre

Nous vous remercions d'avoir rempli le questionnaire. Toutes vos réponses resteront strictement confidentielles.

Nous vous rappellerons de compléter votre prochain questionnaire dans environ 1 an.

Si vous avez des questions à propos de votre santé sexuelle, vous pouvez en discuter avec votre médecin, l'infirmière dans votre milieu scolaire, un professionnel de la santé au CLSC, ou encore vous pouvez visiter le site de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada :

www.masexualite.ca

Annexe 3. Calcul de la puissance avec un échantillon (n) de 780/ groupe

Proportion de référence (%)	Différence à détecter (%)	Risque Relatif	Puissance (%)
13	3	1.18	26.3
	5	1.30	58.8
	10	1.60	98.5
15	3	1.18	30.3
	5	1.30	65.4
	10	1.60	99.4
17	3	1.18	34.3
	5	1.30	72.0
	10	1.60	99.8

Annexe 4. Réflexion appliquée pour le regroupement des différentes catégories de certaines variables. Nous prenons l'exemple de la variable « âge à la menstruation »

Étape 1. Nous sommes partis de toutes les catégories y compris celles de « sans_réponse/ne_veut_pas_répondre » et de « non menstruées ». Rappelons que la catégorie de référence est celle des filles ayant eu leur ménarche à 14-15 ans

Estimations par l'analyse du maximum de vraisemblance

Paramètre	DDL	Estimation	Erreur type	Khi-2 de Wald	Pr > Khi-2
Intercept	1	-2.4247	0.3405	50.7070	<.0001
V_groupe	1	0.1312	0.1346	0.9509	0.3295
cigar	1	1.1124	0.2661	17.4785	<.0001
cont_horm	1	0.8854	0.1766	25.1290	<.0001
ethnie	1	0.3906	0.1608	5.9033	0.0151
age_reg_810	1	0.3092	0.3437	0.8090	0.3684
age_reg_11	1	0.3912	0.2791	1.9646	0.1610
age_reg_12	1	0.2942	0.2614	1.2672	0.2603
age_reg_13	1	0.3393	0.2653	1.6355	0.2009
age_reg_ssrep	1	-0.9230	0.8081	1.3044	0.2534
age_reg_non	1	-0.2927	0.4932	0.3523	0.5528

Estimations des rapports de cotes

Effet	Valeur estimée du point	95% Intervalle de confiance de Wald	
V_groupe	1.140	0.876	1.484
cigar	3.042	1.806	5.124
cont_horm	2.424	1.715	3.427
ethnie	1.478	1.078	2.025
age_reg_810	1.362	0.695	2.672
age_reg_11	1.479	0.856	2.556
age_reg_12	1.342	0.804	2.240
age_reg_13	1.404	0.835	2.362

Estimations des rapports de cotes

Effet	Valeur estimée du point	95% Intervalle de confiance de Wald	
age_reg_ssrep	0.397	0.082	1.937
age_reg_non	0.746	0.284	1.962

Étape 2. Nous procédons à l'exclusion de la catégorie préfère ne pas répondre **age_reg_ssrep**. En effet, son RC était de 0.397 non significatif ($p=0.2534$) et son exclusion n'a pas du tout modifié les RC des autres groupes et celui de l'intervention (V_groupe). La variation du RC est $< 5\%$.

Estimations par l'analyse du maximum de vraisemblance

Paramètre	DDL	Estimation	Erreur type	Khi-2 de Wald	Pr > Khi-2
Intercept	1	-2.4168	0.3410	50.2351	<.0001
V_groupe	1	0.1351	0.1350	1.0010	0.3171
cigar	1	1.1062	0.2701	16.7706	<.0001
cont_horm	1	0.8826	0.1778	24.6385	<.0001
ethnie	1	0.3749	0.1611	5.4127	0.0200
age_reg_810	1	0.3074	0.3437	0.8003	0.3710
age_reg_non	1	-0.2929	0.4931	0.3527	0.5526
age_reg_11	1	0.3896	0.2791	1.9491	0.1627
age_reg_12	1	0.2932	0.2613	1.2588	0.2619
age_reg_13	1	0.3388	0.2653	1.6309	0.2016

Estimations des rapports de cotes

Effet	Valeur estimée du point	95% Intervalle de confiance de Wald	
V_groupe	1.145	0.878	1.492
cigar	3.023	1.780	5.133
cont_horm	2.417	1.706	3.425
ethnie	1.455	1.061	1.995
age_reg_810	1.360	0.693	2.667
age_reg_non	0.746	0.284	1.961
age_reg_11	1.476	0.854	2.551

Estimations des rapports de cotes

Effet	Valeur estimée du point	95% Intervalle de confiance de Wald	
age_reg_12	1.341	0.803	2.238
age_reg_13	1.403	0.834	2.360

Étape 3. Le RC des non menstruées « age_reg_non » est <1 et s'écarte des autres. Ainsi, nous associons cette catégorie au groupe de référence (ménarche à 14-15 ans) dans la sortie suivante. Nous pouvons supposer que les filles n'ayant pas encore eu de menstruation (elle les auront très bientôt) peuvent ressembler à celles qui en ont eu plus tard (14-15 ans). Une fois de plus, les autres RC varient peu en faisant ce regroupement. Enfin, pour les 11, 12, et 13 ans un regroupement est tenté à la prochaine étape considérant que leurs RC se ressemblent.

Estimations par l'analyse du maximum de vraisemblance

Paramètre	DDL	Estimation	Erreur type	Khi-2 de Wald	Pr > Khi-2
Intercept	1	-2.5890	0.3965	42.6305	<.0001
V_groupe	1	0.1353	0.1349	1.0045	0.3162
cigar	1	1.1011	0.2700	16.6328	<.0001
cont_horm	1	0.8838	0.1776	24.7659	<.0001
ethnie	1	0.3329	0.1802	3.4106	0.0648
nais_can	1	0.1431	0.3056	0.2194	0.6395
age_reg_810	1	0.3793	0.3258	1.3559	0.2442
age_reg_1113	1	0.4028	0.2196	3.3625	0.0667

Estimations des rapports de cotes

Effet	Valeur estimée du point	95% Intervalle de confiance de Wald	
V_groupe	1.145	0.879	1.491
cigar	3.007	1.772	5.105
cont_horm	2.420	1.709	3.428
ethnie	1.395	0.980	1.986
nais_can	1.154	0.634	2.100
age_reg_810	1.461	0.772	2.767
age_reg_1113	1.496	0.973	2.301

Étape 4. Les RC pour les groupes 8-10 et 11-13 étant proches 1.461 et 1.496 respectivement, nous les avons finalement regroupés dans la sortie suivante.

Estimations par l'analyse du maximum de vraisemblance

Paramètre	DDL	Estimation	Erreur type	Khi-2 de Wald	Pr > Khi-2
Intercept	1	-2.5890	0.3965	42.6295	<.0001
V_groupe	1	0.1349	0.1349	1.0001	0.3173
cigar	1	1.1008	0.2700	16.6271	<.0001
cont_horm	1	0.8832	0.1775	24.7654	<.0001
ethnie	1	0.3333	0.1802	3.4215	0.0644
nais_can	1	0.1433	0.3055	0.2201	0.6390
age_reg_813	1	0.4010	0.2188	3.3600	0.0668

Estimations des rapports de cotes

Effet	Valeur estimée du point	95% Intervalle de confiance de Wald	
V_groupe	1.144	0.879	1.491
cigar	3.007	1.771	5.104
cont_horm	2.419	1.708	3.425
ethnie	1.396	0.980	1.987
nais_can	1.154	0.634	2.101
age_reg_813	1.493	0.973	2.293

En définitive, l'âge à la menstruation a été analysé dans le modèle multivarié en variable dichotomique ayant pour référence la catégorie d'âge 14-15 ans (comprenant les non menstruées) vs les 8-13 ans.

Annexe 5. Étapes des sorties (programmes et modèle) de la Régression Logistique

Étape 1. En univarié, le tabagisme était la variable la plus statistiquement associée à l'issue principale ($p < 0.0001$). Par conséquent, elle est la première à composer le modèle multivarié. La référence pour le tabagisme est « Non-fumeurs ». Pour chaque sortie, nous présentons seulement les tableaux ayant les estimés (RC) et le test statistique.

```
proc logistic data=Visite_suivil des;
model sex=v_groupe cigar;
run;
```

Estimations par l'analyse du maximum de vraisemblance

Paramètre	DDL	Estimation	Erreur	Khi-2 type de Wald	Pr > Khi-2
Intercept	1	-1.7900	0.2138	70.1152	<.0001
V_groupe	1	0.1683	0.1319	1.6273	0.2021
cigar	1	1.1641	0.2549	20.8551	<.0001

Estimations des rapports de cotes

Effet	Valeur estimée du point	95% Intervalle de confiance de Wald
V_groupe	1.183	0.914 1.532
cigar	3.203	1.943 5.279

Étape 2. Ajout de la 2^e variable la plus significative (prise de contraceptifs hormonaux). La variation des RC de l'issue principale et du tabagisme est inférieure à 5%. La référence est cont_hormo=Non

```
proc logistic data=Visite_suivil des;
model sex=v_groupe cigar cont_horm;
run;
```

Estimations par l'analyse du maximum de vraisemblance

Paramètre	DDL	Estimation	Erreur type	Khi-2 de Wald	Pr > Khi-2
Intercept	1	-1.8711	0.2170	74.3331	<.0001
V_groupe	1	0.1266	0.1337	0.8968	0.3436
cigar	1	1.0598	0.2625	16.2971	<.0001
cont_horm	1	0.9795	0.1727	32.1782	<.0001

Estimations des rapports de cotes

Effet	Valeur estimée du point	95% Intervalle de confiance de Wald
V_groupe	1.135	0.873 1.475
Cigar	2.886	1.725 4.827
cont_horm	2.663	1.899 3.736

Étape 3. Ajout de la 3^e variable en termes de signification statistique (origine ethnique). Nous observons une variation de moins de 5% dans le RC de l'issue principale et celui du tabagisme et de la contraception hormonale. Le référence de l'ethnie référence = autre que Canadienne-française.

```
proc logistic data=Visite_suivil des;
model sex=v_groupe cigar cont_horm ethnique;
run;
```

Estimations par l'analyse du maximum de vraisemblance

Paramètre	DDL	Estimation	Erreur type	Khi-2 de Wald	Pr > Khi-2
Intercept	1	-2.1330	0.2470	74.5927	<.0001
V_groupe	1	0.1246	0.1340	0.8647	0.3524
cigar	1	1.0568	0.2627	16.1791	<.0001
cont_horm	1	0.9162	0.1745	27.5715	<.0001
ethnie	1	0.3714	0.1595	5.4244	0.0199

Estimations des rapports de cotes

Effet	Valeur estimée du point	95% Intervalle de confiance de Wald	
V_groupe	1.133	0.871	1.473
cigar	2.877	1.719	4.815
cont_horm	2.500	1.776	3.519
ethnie	1.450	1.061	1.982

Étape 4. L'ajout du lieu de naissance dans le modèle n'apporte pas de changements : variation de moins de 5% dans le RC de l'issue principale et celui du tabagisme et de la contraception hormonale comparée à la sortie précédente. En présence de tabac et de contraception, la nais_can est non significative. On l'a ainsi éliminée du modèle, sachant que le lieu de naissance est contenu dans l'origine ethnique (presque toutes les Canadiennes-françaises sont nées au Canada).

```
proc logistic data=Visite_suivil des;
model sex=v_groupe cigar cont_horm nais_can ;
run;
```

Estimations par l'analyse du maximum de vraisemblance

Paramètre	DDL	Estimation	Erreur	Khi-2 type de Wald	Pr > Khi-2
Intercept	1	-2.2549	0.3378	44.5660	<.0001
V_groupe	1	0.1345	0.1339	1.0085	0.3153
cigar	1	1.0418	0.2625	15.7527	<.0001
cont_horm	1	0.9629	0.1730	30.9939	<.0001
nais_can	1	0.4061	0.2715	2.2373	0.1347

Estimations des rapports de cotes

Effet	Valeur estimée du point	95% Intervalle de confiance de Wald	
V_groupe	1.144	0.880	1.487
cigar	2.834	1.694	4.741
cont_horm	2.619	1.866	3.676
nais_can	1.501	0.882	2.556

Étape 5. Nous ajoutons les variables qui n'étaient pas du tout significatives pour évaluer la variation qu'elles apportent et les considérer dans le modèle de Régression logistique. L'ajout de l'âge (âge référence : age15) ne fait que très peu changer les RC de l'issue principale et des autres variables. La variation n'est que de 1 % (<5 %). Raison pour laquelle nous l'avons enlevé pour la suite de l'analyse.

```
proc logistic data=Visite_suivil des;
model sex=v_groupe  cigar cont_horm ethnief age13 age14;
run;
```

Estimations par l'analyse du maximum de vraisemblance

Paramètre	DDL	Estimation	Erreur type	Khi-2 de Wald	Pr > Khi-2
Intercept	1	-1.9857	0.2612	57.7819	<.0001
V_groupe	1	0.1160	0.1342	0.7473	0.3873
cigar	1	1.0414	0.2633	15.6441	<.0001
cont_horm	1	0.8894	0.1752	25.7584	<.0001
ethnie	1	0.3790	0.1597	5.6314	0.0176
age13	1	-0.7298	0.4868	2.2476	0.1338
age14	1	-0.1917	0.1386	1.9147	0.1664

Estimations des rapports de cotes

Effet	Valeur estimée du point	95% Intervalle de confiance de Wald
V_groupe	1.123	0.863 1.461
cigar	2.833	1.691 4.747
cont_horm	2.434	1.726 3.431
ethnie	1.461	1.068 1.998
age13	0.482	0.186 1.251
age14	0.826	0.629 1.083

Étape 6. L'ajout de l'âge à la menstruation n'a pas significativement changé les estimés.

```
proc logistic data=Visite_suivil des;
model sex=v_groupe  cigar cont_horm ethnief age_reg_813;
where V_Mb_b_9 not in (12,13);
run;
```


Estimations par l'analyse du maximum de vraisemblance

Paramètre	DDL	Estimation	Erreur type	Khi-2 de Wald	Pr > Khi-2
Intercept	1	-2.4813	0.3213	59.6258	<.0001
V_groupe	1	0.1321	0.1348	0.9612	0.3269
cigar	1	1.1061	0.2699	16.7917	<.0001
cont_horm	1	0.8827	0.1775	24.7364	<.0001
ethnie	1	0.3729	0.1607	5.3846	0.0203
age_reg_813	1	0.4006	0.2187	3.3531	0.0671

Estimations des rapports de cotes

Effet	Valeur estimée du point	95% Intervalle de confiance de Wald	
V_groupe	1.141	0.876	1.486
cigar	3.023	1.781	5.130
cont_horm	2.417	1.707	3.423
ethnie	1.452	1.060	1.989
age_reg_813	1.493	0.972	2.292

Association des probabilités prédites et des réponses observées

Pourcentage concordant	55.6	D de Somers	0.259
Pourcentage discordant	29.7	Gamma	0.303
Pourcentage lié	14.7	Tau-a	0.079
Paires	351494	c	0.629

Étape7. Le même type de raisonnement réalisé pour le regroupement de l'âge à la menstruation a été appliqué pour le statut socioéconomique. Ainsi, nous avons comparé au final le profil moyen aux autres catégories de la variable. Et finalement, le lieu de recrutement (non significatif en univarié) a été ajouté au modèle sans le modifier (variation négligeable du RC, soit <5%). Ils n'ont pas été inclus au modèle final.