Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement

Infections au virus du papillome humain (VPH)

Révisé : décembre 2014

Agence de la santé publique du Canada
Public Health Agency of Canada

Canada

PROMOUVOIR ET PROTÉGER LA SANTÉ DES CANADIENS GRÂCE AU LEADERSHIP, AUX PARTNERARIATS, À L'INNOVATION ET AUX INTERVENTIONS EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE.

–Agence de la santé publique du Canada

Also available in English under the title:
Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections – Human Papillomavirus (HPV) Infections Chapter

Pour obtenir plus d'information, veuillez communiquer avec :
Agence de la santé publique du Canada
Indice de l'adresse 0900C2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Tél. : 613-957-2991
Sans frais : 1-866-225-0709
Télec. : 613-941-5366
ATS : 1-800-465-7735
Courriel : publications@hc-sc.gc.ca

On peut obtenir, sur demande, la présente publication en formats de substitution.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de la Santé, 2014

Date de publication : octobre 2014

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat.: HP40-1/2-2014F-PDF

ISBN: 978-0-660-22863-1

Pub.: 140316

TABLE DES MATIÈRES

Table des matières 1

Remerciements 1

Infections au virus du papillome humain (VPH) 4
Étiologie 4
Épidémiologie 4
Transmission 4
Taux 4
Facteurs de risque 5
Facteurs de risque de l'infection au VPH 5
Facteurs de risque de verrues anogénitales 5
Facteurs de risque de précancers liés au VPH 6
Facteurs de risque de cancers lié au VPH 6
Prévention 7
Immunisation contre le VPH 7
Utilisation du condom masculin 7
Dépistage du cancer 7
Counseling en matière de prévention 7
Manifestations et séquelles majeures 7
Infections au VPH 7
Verrues anogénitales 8
Autres lésions associées au VPH-FR de types 6 et 11 8
Précancers et cancers associés au VPH 8
Examen physique, prélèvement d'échantillons et diagnostic en laboratoire 9
Examen physique et prélèvement d'échantillons 9
Diagnostic en laboratoire des verrues anogénitales 9
Diagnostic en laboratoire des précancers et des cancers 9
Prise en charge 11
Prise en charge des lésions subcliniques, des verrues anogénitales et des précancers et cancers du col utérin 11
Considération d'autres ITS 11
Considération pour les enfants 12
Considération pour les femmes enceintes ou allaitantes 12
Considération pour les personnes immunodéprimées 12
Counseling 13
Traitement 14
Traitement des verrues anogénitales 14
Considérations et contre-indications propres aux traitements 14
Traitements topiques appliqués par les patients 15
Tableau 1. Traitements topiques appliqués par les patients contre les verrues péniennes, périanales, pubiennes, scrotales, vulvaires, fessières, du pli de l'aine ou du pli fessier 15
Tableau 2. Traitements topiques appliqués par le clinicien et traitements pour l'ablation des verrues péniennes, périnéales, périanales, pubiennes, scrotales, vulvaires, fessières, du pli inguinal et du pli fessier 17
Traitements topiques appliqués par le clinicien et traitements par ablation des VAG internes 18
Traitement des précancers et des cancers du col utérin 19
Déclaration des cas et notification aux partenaires 19
Suivi 19
Annexes 20
Annexe A : Groupes et types de VPH, et risque de cancer associé à chacun 20
Annexe B : Incidence et prévalence du VPH 22
Annexe C : Autres lésions associées au VPH-FR de types 6 et 11 23

Annexe D : Manifestations *24*
Annexe E : Dépistage du cancer de l'anus *25*
Annexe F : Autres renseignements au sujet de la cytologie cervicale *26*
Annexe G : Prise en charge des précancers et des cancers du col utérin *27*
Annexe H : Traitement des précancers et des cancers du col utérin *28*
Références 29

REMERCIEMENTS

Auteurs principaux

Marc Steben, MD, CCFP, FCFP

Margaret Gale-Rowe, MD, MPH, DABPM

Groupe de travail d'experts

Joshua Bergman, RN, BScN, MPH, Enseignant clinique, Alberta Health Services, Edmonton STI Clinic;

Max Chernesky, PhD, Professeur émérite, McMaster University, St Joseph's Healthcare, Hamilton;

William A. Fisher, PhD, Professeur distingué, départements de psychologie et d'obstétrique-gynécologie, University of Western Ontario;

Annie-Claude Labbé, MD, FRCPC, Professeure agrégée, département de microbiologie, maladies infectieuses et immunologie, Faculté de médecine; l'Université de Montréal; Département des maladies infectieuses et de microbiologie médicale, Hôpital Maisonneuve-Rosemont;

Tim T.Y. Lau, PharmD, FCSHP, Spécialiste en pharmacothérapie, Maladies infectieuses et gérance des antimicrobiens, Sciences pharmaceutiques, Vancouver General Hospital; Professeur agrégé clinique, Faculté des sciences pharmaceutiques, University of British Columbia;

Ed Lee, MDCM, Directeur médical, Hassle Free Clinic, Toronto;

Richard Lester, MD, FRCPC, Médecin-chef, Division of STI/HIV Control, BC Centre for Disease Control. Professeur agrégé clinique dans la Division des maladies infectieuses, Département de médecine, University of British Columbia;

Irene Martin, BSc, Chef, Unité des streptocoques et des ITS, Programme de bactériologie et des maladies entériques, Laboratoire national de microbiologie, Agence de la santé publique du Canada;

Gina Ogilvie, MD, DrPH, Directrice médicale, Services Clinique de Prévention, BCCDC; Professeure agrégée, Soins primaires, Obstétriques et gynécologie, School of Population & Public Health, University of British Columbia;

Ron Read, MD, PhD, FRCPC, Professeur agrégé, département de médecine, de microbiologie et de maladies infectieuses, University of Calgary; Consultant en maladies infectieuses, Directeur médical provincial des ITS (Sud), STI Program, Alberta Health Services;

Joan Robinson, MD, FRCPC, Médecin pédiatrique en maladies infectieuses, University of Alberta et Stollery Children's Hospital;

Barbara Romanowski, MD, FRCPC, Professeure clinique de médecine, Division des maladies infectieuses, Faculté de médecine et de médecine dentaire, University of Alberta;

Ameeta Singh, BMBS, MSc, FRCPC, Professeure clinique, Division des maladies infectieuses, Département de médecine. University of Alberta; Directrice médicale, Alberta Health Services-STI Clinic, Directrice médicale provincial des ITS (Nord), Alberta Health Services;

Marc Steben, MD, CCFP, FCFP, Médecin-conseil, unité des infections transmissibles sexuellement, Institut national de santé publique du Québec; Directeur médical, Clinique A;

Mark H. Yudin, MD, MSc, FRCSC, Professeur agrégé, University of Toronto, Département d'obstétriques, gynécologie, et maladies reproductives infectieuses, St. Michael's Hospital;

Tom Wong, MD, MPH, FRCPC, Directeur, division des lignes directrices professionnelles et des pratiques de santé publique, Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections, Agence de la santé publique du Canada.

Examinateurs externes

Les professionnels de la santé ayant de l'expertise spécialisée ont volontairement donné de leur temps à titre d'examinateurs externes pour ce chapitre des lignes directrices. L'Agence et le groupe de travail d'experts tiennent à remercier ces individus pour leur temps et leurs contributions précieux.

Contributeurs du Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections

Soutien à la rédaction et appui éditorial :

Louise Yazdani, RN, MA, Grad. Cert. PHRAM

Margaret Gale-Rowe, MD, MPH, DABPM

Cathy Latham-Carmanico, RN, BScN

Gestion de projets et soutien :

Manon Fiset

Michele Sabourin RN BScN

Samara Lewis RN BScN MPH

Soutien à la recherche :

Alain Demers, PhD

Simon Foley, MA

Maria Sultan-Khan M Sc (c)

Le présent document a pour objet d'offrir de l'information aux professionnels en santé publique et aux cliniciens et ne vise pas à remplacer les lois, les règlements, les politiques ni les exigences en matière de pratique établis par les provinces et territoires, non plus qu'il ne remplace les guides professionnels qui régissent la pratique des professionnels de la santé dans leur administration respective, qui peuvent varier en fonction du contexte et de l'épidémiologie locale.

INFECTIONS AU VIRUS DU PAPILLOME HUMAIN (VPH)

Ce chapitre traite de la prévention et de la prise en charge des infections au virus du papillome humain (VPH), en particulier des infections des voies anogénitales et de leurs séquelles, telles que les verrues anogénitales (VAG), les précancers et les cancers.

Étiologie

- Plus de 40 types connus de VPH peuvent infecter les muqueuses humides des voies anogénitales, de la cavité buccale et de l'oropharynx. D'autres types de VPH infectent la peau[1].
- Une infection persistante par un ou plusieurs types de VPH oncogènes à haut risque (HR) peut entraîner l'apparition de lésions précancéreuses ou cancéreuses du col utérin, de la vulve, du vagin, du pénis, de l'anus, de la cavité buccale, de l'oropharynx ou du larynx[2,3]. Pour en savoir plus, consulter l'*annexe A, Groupes et types de VPH, et risque de cancer associé à chacun*.
- L'infection par un type à faible risque (FR), par exemple le type 6 ou 11, est associée à un risque faible ou nul de cancer[2], mais elle peut provoquer l'apparition de VAG, de lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade histologique (LIBG) du col utérin ou de maladies rares telles que la papillomatose respiratoire récurrente (PRR)[4,5].

Épidémiologie

Transmission

- Le VPH se transmet facilement entre partenaires de sexe opposé ou de même sexe par suite de relations sexuelles réceptives ou insertives vaginales, anales et buccales et de relations sexuelles non insertives (digito-vaginales et contact de peau à peau)[1,6].
- Une transmission verticale est aussi possible, mais ses mécanismes n'ont pas encore été élucidés[7,8].
- L'infection simultanée par plusieurs types est fréquente, en particulier chez les sujets qui présentent des VAG[5,9-15].
- L'infection par un type de VPH ne semble pas conférer de protection contre l'infection par d'autres types de VPH apparentés[12,15].

Taux

- À l'échelle mondiale, les infections au VPH sont fréquentes chez les deux sexes[16-22]. Par conséquent, les VAG et les précancers et cancers liés au VPH constituent d'importants problèmes de santé publique.
- La prévalence chez la femme atteint généralement son sommet chez les moins de 25 ans[23-25]; la prévalence chez l'homme est élevée à tout âge[26].
- Le risque estimatif à vie d'infection est d'environ 75 %[27].

- Au Canada, l'infection au VPH est aussi fréquente, mais sa prévalence peut varier selon la sous-population : selon une méta-analyse, la prévalence de l'infection par un VPH-HR est plus élevée parmi les femmes socialement défavorisées, par exemple celles qui vivent dans une habitation à loyer modique, un quartier défavorisé de centre-ville ou une communauté autochtone[28].
- Ces dernières années, la fréquence du VPH semble avoir diminué dans les pays qui ont mis en œuvre un programme d'immunisation contre le VPH pour les femmes. Ainsi :
  - en Australie et en Angleterre, la prévalence du VPH-HR de types 16 et 18 a diminué chez les jeunes femmes[29,30];
  - aux États-Unis, la prévalence du VPH-FR et du VPH-HR des types vaccinaux 6, 11, 16 et 18 a connu une baisse chez les jeunes femmes[31];
  - en Australie, au Danemark, en Angleterre, en Allemagne, en Nouvelle-Zélande et en Suède, l'incidence des VAG chez les femmes a connu une baisse marquée après l'introduction d'un vaccin quadrivalent[32-37]; et
  - en Australie, l'incidence des VAG chez les hommes et le risque d'anomalies cervicales chez les femmes ont aussi baissé[32].
- Pour en savoir plus, consulter *l'annexe B, Incidence et prévalence du VPH*.

Facteurs de risque

Facteurs de risque de l'infection au VPH

- **Comportements sexuels :**
  - principal déterminant de l'infection[13,38], mis en évidence par la forte concordance (41 %) des types de VPH entre de nouveaux partenaires sexuels[39];
  - l'âge au début de l'activité sexuelle[40], les relations avec un nouveau partenaire sexuel[39], un plus grand nombre de partenaires sexuels récents[41,42] et un plus grand nombre de partenaires sexuels à vie[41] sont des facteurs particulièrement importants.
- **Âge de moins de 25 ans (femmes seulement)**, bien que tous les âges soient touchés[23-25].
- **Coinfection par le VIH** : associée à des taux plus élevés d'infection cervicale chez les femmes séropositives pour le VIH[1] et d'infection anale chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH) séropositifs pour le VIH[1,43].
- **Tabagisme** : associé à une prévalence accrue du VPH[44] et à l'apparition de VAG[25,38].

Facteurs de risque de verrues anogénitales

- **Les mêmes que ceux de l'infection au VPH**
  PLUS
- **Infection au VPH-FR de type 6 ou 11**[4,5]
- **Sexe masculin**[21,45]
- **Relations sexuelles non protégées**[25]
- **Antécédents d'autres infections transmissibles sexuellement (ITS)**[25]
- **Prise de contraceptifs oraux**[25]

Facteurs de risque de précancers liés au VPH

- **Antécédents de VAG** : associés à un risque accru de néoplasie cervicale intraépithéliale (NCI) de grade 2 ou 3[46].
- **Relations sexuelles anales réceptives** : associées à un risque accru de néoplasie intraépithéliale anale (NIA) chez les hommes séropositifs pour le VIH[47].
- **Coinfection par le VIH** : associée à des taux élevés de NCI(1) et de NIA[1,43].
- **Tabagisme** : considéré comme un cofacteur de développement d'une NCI[1].

Facteurs de risque de cancers lié au VPH

- **Infection persistante par un VPH-HR**
  - Le type 16 est lié à plus de la moitié des cas de cancer du col utérin et le type 18, à près du 1/5 des cas[48].
  - Les types 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 et 35 sont collectivement liés aux 9/10 des cas de cancer du col utérin[48].
  - Les types 16 et 18 sont aussi associés à d'autres cancers des voies anogénitales, de la cavité buccale et de l'oropharynx[1].
- **Infection par siège**
  - Une association existe entre l'infection au VPH et presque tous les cancers du col utérin et les cancers de l'anus, les 2/3 des cancers du vagin, le 1/3 ou plus des cancers du pénis, et le 1/3 ou plus des carcinomes malpighiens de l'oropharynx[49-51].
  - Une association de plus en plus forte est établie entre l'infection au VPH et les cancers de l'oropharynx, y compris de l'amygdale[52,53].
- **Coinfection par le VIH** : Elle est associée à des taux plus élevés de cancer du col utérin, de l'anus, de la vulve, du vagin et du pénis[1,54], et le cancer de l'anus est particulièrement fréquent chez les HARSAH séropositifs pour le VIH[55].
- **Tabagisme** : Il est considéré comme un cofacteur du développement du cancer du col utérin[1].
- **Antécédents de cancer du col utérin, de la vulve ou de l'anus lié au VPH** : Ils sont associés à un risque accru d'un deuxième cancer primitif des voies anogénitales ou de la tête et du cou[56-58].
- **Autres** :
  - Entre 1994 et 2000, les taux de cancer de l'anus associé au VPH étaient similaires chez les femmes et les hommes aux États-Unis (un peu plus de 2 pour 100 000) [55].
  - Aucun lien définitif n'a pu être établi entre la prise de contraceptifs oraux et le cancer du col utérin[1].

Pour en savoir plus au sujet de l'épidémiologie du VPH, consulter la section **Épidémiologie** de la *Mise à jour sur les vaccins contre le virus du papillome humain (VPH) de 2012* du Comité consultatif national de l'immunisation.

Prévention

Immunisation contre le VPH

- L'immunisation est recommandée pour les femmes et les hommes de certains âges, qu'ils aient ou non déjà reçu un diagnostic de maladie liée au VPH. Consulter le *Guide canadien d'immunisation* et les lignes directrices provinciales/territoriales en matière d'immunisation (la page Web intitulée *Programmes d'immunisation subventionnés par l'État au Canada - Calendrier d'immunisation systématique des nourrissons et des enfants incluant les programmes de rappel* renferme de l'information condensée au sujet des programmes d'immunisation provinciaux et territoriaux).

Utilisation du condom masculin

- L'usage systématique du condom masculin est recommandé pour les personnes qui ont des VAG, dont un partenaire a des VAG, ou qui ont des activités sexuelles de tout type avec un nouveau partenaire, car il peut réduire le risque :
  - d'infections cervicales et vulvo-vaginales au VPH chez la femme[59,60];
  - d'infections anales au VPH chez l'homme[61];
  - de VAG chez l'homme et la femme[62];
  - de NCI de grades 2 et 3 et de cancer invasif du col utérin chez la femme[62].

Dépistage du cancer

- Pour en savoir plus au sujet du dépistage du cancer du col utérin, consulter la section *Diagnostic en laboratoire des précancers et des cancers*.
- Pour en savoir plus au sujet du dépistage du cancer de l'anus, consulter *l'annexe E, Dépistage du cancer de l'anus*.

Counseling en matière de prévention

(counseling pour les personnes sans lésion visible ni autre signe de maladie liée au VPH)

- Les informer que le VPH est commun et se transmet facilement lors des activités sexuelles insertives ou non insertives et que les personnes infectées peuvent être asymptomatiques.
- Leur fournir de l'information au sujet des facteurs de risque (consulter la section **Épidémiologie**) et de la réduction du risque par l'immunisation, l'usage systématique du condom masculin, le dépistage du cancer, l'auto-examen régulier de la région anogénitale à la recherche de lésions d'aspect verruqueux, et d'autres changements de comportements.
- Les aviser de consulter un médecin s'ils observent des lésions d'aspect verruqueux.

Manifestations et séquelles majeures

Infections au VPH

- **Signes et symptômes** : infections généralement asymptomatiques; test de Pap normal (chez la femme) [16].
- **Résolution** :
  - disparaissent généralement sans séquelle[25];

- le délai global de résolution des types HR et FR peut être similaire chez la femme et chez l'homme (8 mois chez la femme[42] et 7 ½ mois chez l'homme[26]);
- les types HR (en particulier le type 16) persistent généralement plus longtemps que les types FR[63], en particulier chez la femme[64].

- **Récurrence** : Elle est fréquente et peut être due à une réactivation d'un virus latent ou indétectable ou à une réinfection.

Verrues anogénitales

- **Période d'incubation** : 3 semaines à 8 mois[25].
- **Aspect** :
  - lésions en forme de frondes exophytiques ou d'excroissances, multiples, asymétriques et polymorphes, apparaissant sur la peau ou les muqueuses de la région anogénitale et ayant un aspect de papule ou de chou-fleur;
  - leur taille et leur nombre peuvent varier, ou les VAG peuvent régresser. Par exemple, la taille et le nombre de VAG augmentent souvent pendant la grossesse, et les VAG disparaissent souvent spontanément après l'accouchement[65-67].
- **Symptômes** : Elles causent parfois un prurit, un écoulement local et des saignements[68].
- **Résolution** : Les VAG sont spontanément résolutives chez 10 % à 30 % des cas dans les 3 mois suivant l'infection[69]; le délai médian de résolution est de 6 mois[70].
- **Récurrence :** Elle est fréquente[25,71]. Pour en savoir plus au sujet de la récurrence après le traitement, consulter la section *Traitement des verrues anogénitales*.
- **Séquelles** :
  - Aucun effet sur la fertilité.
  - Peu d'effet sur le travail et l'accouchement, à moins qu'elles n'obstruent le canal génital et ne saignent de façon excessive[65].
  - Séquelles psychosexuelles fréquentes, notamment la crainte d'une récurrence, d'une transmission et d'un cancer[72], ainsi que la dépression, le dysfonctionnement sexuel et la perturbation des relations à long terme[19,73].

Autres lésions associées au VPH-FR de types 6 et 11

- Consulter l'*annexe C*.

Précancers et cancers associés au VPH

- Pour en savoir plus au sujet des signes et symptômes, des taux de résolution et des taux d'évolution, consulter l'*annexe D***.**

Examen physique, prélèvement d'échantillons et diagnostic en laboratoire

Examen physique et prélèvement d'échantillons

- L'examen physique devrait comprendre :
  - une inspection visuelle des organes génitaux externes à la recherche de lésions d'aspect verruqueux (méthode diagnostique habituelle des VAG), de précancers et de cancers;
  - un examen au spéculum du vagin et du col utérin chez la femme à la recherche de lésions d'aspect verruqueux, de précancers et de cancers; et pour prélever un échantillon pour le test Pap;
  - un examen digital de l'anus chez les personnes séropositives pour le VIH qui présentent des verrues périanales (recommandé), étant donné que la probabilité de verrues et de néoplasie intra-anales est élevée;
  - une urétroscopie chez les personnes ayant des problèmes d'écoulement urinaire qui pourraient être attribuables à la présence de VAG dans la partie distale de l'urètre ou dans le méat urétral.
- Il n'y a actuellement pas consensus au sujet de l'utilisation du test Pap anal et de l'anuscopie à haute résolution pour le dépistage chez les personnes à risque accru de cancer de l'anus (personnes séropositives pour le VIH et autres personnes immunodéprimées, HARSAH, femmes ayant déjà eu des relations sexuelles anales ou une affection maligne anogénitale liée au VPH, et, peut-être, personnes ayant des antécédents de VAG)[55].
- Cependant, certains experts estiment que les personnes à risque accru pourraient tirer des bienfaits du dépistage. Pour en savoir plus, consulter *l'annexe E, Dépistage du cancer de l'anus*.

Diagnostic en laboratoire des verrues anogénitales

- Le test de détection des acides nucléiques du VPH n'est pas recommandé, car les résultats ne modifieraient pas la prise en charge.

Diagnostic en laboratoire des précancers et des cancers

- Il existe actuellement deux méthodes de dépistage préventif du cancer du col utérin :
  - le test Pap, qui permet de repérer les anomalies cytologiques causées par le VPH;
  - le test de détection des acides nucléiques du VPH, qui permet de déceler l'infection au VPH, que des modifications cytologiques soient évidentes ou non. Consulter les lignes directrices provinciales/territoriales pour connaître les recommandations propres à chaque province ou territoire en matière de dépistage.
- Pour en savoir plus au sujet du dépistage du cancer de l'anus, consulter l'*annexe E*.
- **Dépistage cytologique cervical**
  - Consulter les *Recommandations du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs concernant le dépistage du cancer du col de l'utérus (2013)* ainsi que les lignes directrices provinciales/territoriales.

- Pour obtenir de l'information au sujet des ressources provinciales/territoriales en ligne concernant les programmes organisés de dépistage du cancer, consulter la page *Programmes de dépistage au Canada*.
- Il est à noter que les recommandations provinciales/territoriales concernant le dépistage, les intervalles de dépistage, le suivi et l'âge de fin du dépistage peuvent être différentes de celles du Groupe d'étude.
- Pour en apprendre davantage au sujet du dépistage cytologique cervical, consulter l'*annexe F*.
- Les recommandations en ce qui concerne l'aiguillage des cas en vue d'une colposcopie varient d'une province et d'un territoire à l'autre. Il y a donc lieu de consulter les lignes directrices provinciales/territoriales pour obtenir de l'information à ce sujet.

- **Test de détection des acides nucléiques du VPH**
  - Le test de détection des acides nucléiques du VPH est plus sensible que la cytologie, mais moins spécifique[74,75] étant donné qu'il permet de détecter l'ADN ou l'ARN du VPH avant le développement d'anomalies cytologiques et en présence de telles anomalies. Il peut par conséquent permettre de mieux prédire que la cytologie l'apparition de maladies potentiellement graves liées au VPH.
  - Aux États-Unis, l'utilisation simultanée des deux tests (test de détection des acides nucléiques du VPH et test Pap) est approuvée pour les femmes de 30 ans et plus.
  - Pour le Canada, les *Recommandations du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs concernant le dépistage du cancer du col de l'utérus* ont été publiées en 2013. Les lignes directrices provinciales/territoriales sont également disponibles.
  - Pour voir la liste des tests de détection des acides nucléiques homologués au Canada par Santé Canada, consulter la *Liste des instruments médicaux homologués en vigueur (MDALL)*. Actuellement, le MDALL renferme deux tests de détection de l'ADN de types HR du VPH dans des échantillons cervicaux, un test de détection de l'ADN de types HR et FR, et deux tests de détection de l'ARN de types HR. Aucun test de détection des acides nucléiques s'appliquant uniquement aux types FR n'est homologué au Canada.
  - Pour en savoir plus au sujet des dispositifs de prélèvement et des contenants pour la conservation et le transport des échantillons, consulter la notice du fabricant ou communiquer avec le laboratoire de référence local ou provincial/territorial.
- **Histologie**
  - La biopsie cervicale sous colposcopie fournit des données histologiques qui permettent d'orienter le traitement.

Prise en charge

Prise en charge des lésions subcliniques, des verrues anogénitales et des précancers et cancers du col utérin

- **Lésions subcliniques** : Le traitement n'est pas recommandé[65].
- **VAG** :
  - Le but du traitement est de soulager les symptômes.
  - L'abstention thérapeutique (une approche *non interventionniste*) peut être acceptable pour certains patients, étant donné que les VAG peuvent disparaître spontanément et que le traitement ne prévient ni la transmission ni la récurrence.
  - Le traitement topique des VAG siégeant dans des régions humides occluses peut être plus efficace que le traitement des régions partiellement kératinisées telles que le corps du pénis[65,76].
  - Le traitement peut être appliqué par le patient lui-même ou par le clinicien. Le choix du traitement devrait dépendre :
    - des préférences du patient;
    - de la disponibilité des ressources;
    - du coût;
    - de l'expérience du clinicien;
    - de la taille, de la forme, du nombre et du siège des lésions;
    - de l'aspect commode du traitement;
    - de la possibilité d'effets indésirables[65].
  - Bien que certains patients puissent préférer s'appliquer eux-mêmes le traitement dans l'intimité de leur foyer, les cliniciens devraient prendre en considération les éléments suivants :
    - le patient se conformera-t-il au traitement?
    - le patient sera-t-il capable de reconnaître et d'atteindre chacune de ses lésions?
- **Précancers et cancers du col utérin** :
  - Consulter les *annexes G* et *H*.

Considération d'autres ITS

- Un dépistage de *Chlamydia*, de la gonorrhée, du VIH et de la syphilis peut être envisagé selon les facteurs de risque et les antécédents de contact sexuel. Consulter le chapitre *Soins primaires et infections transmissibles sexuellement* pour en savoir plus au sujet du dépistage des ITS.
- La vaccination contre l'hépatite B est recommandée. Pour en savoir plus, consulter le *Guide canadien d'immunisation*.
- Pour les personnes séropositives pour le VIH, envisager un suivi commun avec un collègue d'expérience en raison :
  - du risque accru d'infection au VPH, de NCI, de NIA et de cancers liés au VPH[1,43,55,77];
  - des besoins du patient en matière de counseling.

Considération pour les enfants

- Pour en savoir plus au sujet de la vaccination contre le VPH, consulter le *Guide canadien d'immunisation* et les lignes directrices provinciales/territoriales en matière d'immunisation (pour obtenir de l'information condensée au sujet des programmes d'immunisation provinciaux et territoriaux, consulter la page Web intitulée *Programmes d'immunisation subventionnés par l'État au Canada - Calendrier d'immunisation systématique des nourrissons et des enfants incluant les programmes de rappel*).
- **Chez les enfants de plus de 18 mois (en particulier de plus de 2 ans) qui présentent des VAG** :
  - **envisager un abus sexuel plutôt qu'une transmission verticale comme cause possible**; consulter le chapitre *Abus Sexuel à l'égard d'enfants impubères et prépubères*;
  - envisager d'adresser le patient à un collègue qui possède une expertise dans ce domaine, car la prise en charge (y compris la prise en charge des aspects psychologiques) peut être difficile;
  - tenir compte des considérations et contre-indications propres au traitement décrites à la section **Traitement**.
- Une fois que les lésions ont disparu, il n'y a pas lieu de poursuivre le traitement.

Considération pour les femmes enceintes ou allaitantes

- Prélever un échantillon pour un test Pap au premier rendez-vous prénatal si le moment recommandé pour ce test est arrivé ou dépassé. Pour en savoir plus, consulter les *Recommandations du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs concernant le dépistage du cancer du col de l'utérus* de 2013.
- Référer les femmes qui ont besoin d'un suivi à un colposcopiste qui a l'habitude d'examiner et d'évaluer le col utérin des femmes enceintes[77].
- Aviser les femmes qui ont des VAG que :
  - Tous les traitements topiques, à l'exception de l'acide trichloroacétique (ATC), sont contre-indiqués chez les femmes enceintes ou allaitantes. Pour en savoir plus, consulter la section **Traitement**.
  - Une ablation pourrait être envisagée. La disparition complète pourrait ne pas survenir avant l'accouchement[65].
  - La présence de VAG n'est pas une indication de césarienne, à moins que les VAG n'obstruent le canal génital et ne saignent de façon excessive[65].

Considération pour les personnes immunodéprimées

- Utiliser l'imiquimod[78-80] avec prudence.
- L'utilisation de sinécatéchines est contre-indiquée chez les personnes qui reçoivent un traitement immunosuppresseur[81].

Counseling

- Informer les personnes dont le test Pap cervical est anormal, dont le test de détection du VPH est positif et/ou chez lesquelles vous avez observé des VAG :
  - qu'il est pratiquement impossible de déterminer quand elles ont contracté l'infection et qui la leur a transmise parce que le VPH est commun, se transmet facilement au cours d'activités sexuelles insertives ou non et a une longue période d'incubation[25]; que les personnes infectées peuvent être asymptomatiques et ne pas savoir qu'elles sont infectées (un test de dépistage n'est pas fait de façon routinière); et que des séquelles peuvent se manifester longtemps après l'infection initiale.
  - L'infection au VPH entraîne rarement un cancer du col utérin parce que :
    - la plupart des infections sont spontanément résolutives[25]; et
    - la plupart des lésions précurseurs du cancer du col utérin peuvent être traitées avec succès[82].
  - Après un traitement contre les VAG ou les précancers, le risque d'une nouvelle infection au VPH, de réactivation d'une infection existante ou de maladie anogénitale connexe est lié :
    - à des facteurs comportementaux, en particulier les comportements sexuels, le tabagisme et, possiblement, la prise de contraceptifs oraux;
    - aux types de VPH;
    - aux antécédents de VAG ou de cancer lié au VPH ou à la présence d'une infection à VIH;
    - au statut vaccinal.
  - Le risque de nouvelles infections peut être réduit par la vaccination, l'usage systématique du condom masculin et d'autres changements de comportement, alors que le risque de maladie anogénitale avancée peut être réduit par le dépistage du cancer.
  - Il est recommandé de discuter des stratégies de réduction du risque avec les partenaires sexuels.
  - Un test de détection des acides nucléiques du VPH n'est pas recommandé, car les résultats ne modifieraient pas la prise en charge.
  - Contrairement aux lésions précurseurs du cancer du col utérin, les VAG peuvent être difficiles à traiter et réapparaissent souvent après le traitement. (Pour en savoir plus au sujet de l'efficacité des traitements contre les VAG et la récurrence des VAG, consulter la section **Traitement.**)
  - Un suivi médical des partenaires n'est recommandé que pour ceux qui observent des lésions d'aspect verruqueux à l'auto-examen et pour ceux qui pourraient tirer des bienfaits du dépistage d'autres ITS.
- Fournir aux partenaires sexuels des cas de VAG ou de précancer de l'information au sujet de l'épidémiologie du VPH et les informer que :
  - il est possible de réduire le risque par la vaccination, l'usage systématique du condom masculin, le dépistage du cancer, l'auto-examen régulier de la région génitale à la recherche de lésions d'aspect verruqueux, et d'autres changements de comportement;
  - un suivi médical des partenaires n'est recommandé que pour ceux qui observent des lésions d'aspect verruqueux à l'auto-examen et pour ceux qui pourraient tirer des bienfaits du dépistage d'autres ITS.

Traitement

Traitement des verrues anogénitales

Considérations et contre-indications propres aux traitements

- **Traitements topiques** : imiquimod, podofilox/podophyllotoxine, podophylline, sinécatéchines et acide tricholoroacétique (ATC)
  - **Pour usage externe seulement, sous la supervision d'un médecin** :
    - Tous les traitements topiques énumérés, sauf l'ATC[78-81,83-85].
    - Éviter le contact avec les muqueuses, les yeux, la langue, les lèvres ainsi que les éraflures et la peau saine environnante. Pour savoir comment protéger la peau saine environnante, consulter la monographie du produit.
    - Informer les patients qu'ils doivent éviter les activités sexuelles pendant le traitement.
  - **Peuvent causer des réactions cutanées** comme un prurit, une sensibilité, un érythème ou une ulcération :
    - Pour en savoir plus au sujet des agents neutralisants, consulter la monographie du produit.
    - On peut aussi envisager de réduire la fréquence et/ou l'intensité du traitement.
  - **Pour soulager la douleur**, considerer l'utilisation d'un mélange eutectique topique de lidocaïne et de prilocaïne en crème, ou, au besoin, une solution de lidocaïne injectable, avant le traitement.
  - **Peuvent causer des réactions systémiques** : tous les traitements topiques énumérés, sauf les sinécatéchines et l'ATC.
  - **Le traitement topique pourrait devoir être combiné à un traitement appliqué par le clinicien si les VAG persistent après le traitement**[86,87].
  - **Contre-indications** :
    - **non recommandés pour les femmes enceintes ou allaitantes** : tous les traitements topiques énumérés, sauf l'ATC([78-81,83-85,88]);
    - **non recommandés pour les enfants et les adolescents de moins de 18 ans** : imiquimod et sinécatéchines[78-81];
    - **non recommandés pour les enfants et les adolescents de moins de 12 ans** : podofilox/podophyllotoxine (Wartec) et podophylline[84,88];
    - **non recommandés pour les diabétiques et les personnes dont la circulation est mauvaise** : podofilox/podophyllotoxine et podophylline[83,88];
    - **contre-indiqués pour les personnes qui reçoivent un traitement immunosuppresseur et qui sont allergiques aux extraits de thé vert** : sinécatéchines[81].
  - Pour en savoir plus, consulter la monographie du produit et le chapitre 6 de la *Directive clinique canadienne de consensus sur le virus du papillome humain*.
- **Traitements par ablation**
  - **Pour soulager la douleur**, on peut considérer l'utilisation :
    - d'un mélange eutectique topique de lidocaïne et de prilocaïne en crème, ou une solution de lidocaïne injectable, avant l'ablation des verrues externes;

- d'un analgésique local ou, plus rarement, une anesthésie générale avant l'ablation des verrues internes cervicales, intra-anales, intravaginales, méatiques ou buccales.

– Lorsque la région atteinte est étendue, on peut recourir à un traitement au laser à CO_2 ou à la chirurgie. Cependant, une maîtrise inadéquate de la profondeur d'action du rayon laser peut causer l'apparition de cicatrices[89].

Traitements topiques appliqués par les patients

- Outre les traitements topiques énumérés par ordre alphabétique au *tableau 1*, des trousses de cryothérapie en vente libre sont aussi offertes sur le marché.
- Pour en savoir plus au sujet des considérations et contre-indications propres aux traitements, consulter la section *Considérations et contra-indications propres aux traitements.*

Tableau 1. Traitements topiques appliqués par les patients contre les verrues péniennes, périanales, pubiennes, scrotales, vulvaires, fessières, du pli de l'aine ou du pli fessier

Traitement (usage externe seulement)	*Élimination*	*Récurrence*	*Commentaires*
Imiquimod, crème à 3,75 % *[A-I]* • Appliquer chaque jour au coucher pendant un maximum de 8 semaines • Laver la région traitée environ 8 heures après l'application[78,80]	Femmes 36 %; hommes 16 % [78,80]	Les deux sexes 17 % [78]	• Immunomodulateur • Cause moins de réactions cutanées locales que l'imiquimod à 5 % en crème[90] • Meilleurs résultats chez la femme : VAG périanales, périnéales, vulvaires et inguinales • Meilleurs résultats chez l'homme : VAG du gland du pénis, scrotales, inguinales et péniennes[78-80]
Imiquimod, crème à 5 % *[A-I]* • Appliquer trois fois par semaine au coucher, avec 1 ou 2 jours de repos entre les doses, pendant un maximum de 16 semaines • Laver la région traitée de 6 à 10 heures après l'application, ou avant si une réaction cutanée locale se produit[79]	Femmes 72 %; hommes 33 % [79]	Femmes 19 %; hommes 6 % [79]	• Immunomodulateur • Le long schéma thérapeutique peut réduire l'observance • La comparaison des taux d'efficacité de l'imiquimod à 3,75 % et à 5 % a été impossible à cause des différences méthodologiques entre des études

Traitement (usage externe seulement)	*Élimination*	*Récurrence*	*Commentaires*
Podophyllotoxine/podofilox, solution à 0,5 % *[A-I]* • Laver et assécher la région touchée, et protéger la peau environnante avec de la gelée de pétrole • Appliquer le produit à l'aide d'un coton-tige q.12h tous les 3 jours (suivis de 4 jours sans traitement) pendant un maximum de 4 semaines • Pas besoin de laver la peau pour éliminer le produit • Dose quotidienne : ≤ 0,5 ml sur une surface de ≤ 10 cm^2 (65,83,84)	Les deux sexes (surtout des hommes) 53 % à 78 % (76,91-94)	Les deux sexes (surtout des hommes) 17 % à 79 % (76,91,93,95)	• Plus sécuritaire, plus efficace et plus économique que la résine de podophylline appliquée par les médecins(4,91,95,96) • Utiliser avec précaution près du méat urinaire • Envisager un autre traitement si la réponse est incomplète après quatre cycles
Sinécatéchines, onguent à 10 % *[A1]* • Appliquer un ruban de 0,5 cm t.i.d pendant un maximum de 16 semaines • Dose quotidienne : ≤ 250 mg. • Pas besoin de laver la peau pour éliminer le produit(81)	Femmes 65 %; hommes 48 % (97)	Les deux sexes 6,5 % (97)	• Pourrait être plus efficace sur les VAG kératinisées que les autres traitements topiques(97)

Traitements topiques appliqués par le clinicien et traitements par ablation des VAG externes

- Pour en savoir plus au sujet des considérations et contre-indications propres aux traitements, consulter la section *Considérations et contra-indications propres aux traitements.*

Tableau 2. Traitements topiques appliqués par le clinicien et traitements pour l'ablation des verrues péniennes, périnéales, périanales, pubiennes, scrotales, vulvaires, fessières, du pli inguinal et du pli fessier

Traitement	*Élimination*	*Récurrence*	*Commentaires*
Podophylline à 25 %* *[A1]* • Laver et assécher la région touchée, et protéger la peau environnante avec de la gelée de pétrole. • Appliquer 1 à 2 ml une fois par semaine pendant un maximum de 6 semaines • Laisser sécher à l'air • Laver la peau 1 heure après la première application; si aucune réaction indésirable n'est observée, laver la peau 4 à 6 heures après les applications subséquentes[88,98]	Les deux sexes 19 % à 79 % [95,96,99-101]	Les deux sexes 17 % à 74 % [98,100,101]	• Utiliser **uniquement** en l'absence d'autres options de traitements, compte tenu des préoccupations relative à sa sécurité locale et systémique et à sa faible efficacité • Ne devrait **jamais** être appliquée par le patient • Les traitements appliqués par les patients sont préférables
Acide trichloroacétique, solution de 50 % à 90 % dans de l'alcool à 70 % *[A-I]* • Protéger la peau saine avec de la gelée de pétrole ou du talc • On peut avoir recours à une analgésie locale avec un mélange eutectique de lidocaïne et de prilocaïne en crème ou une solution injectable de lidocaïne à 2 % • Peut-être neutralisé avec du savon liquide, du bicarbonate de soude ou du talc, au besoin • Appliquer une fois par semaine, pendant un maximum de 6 à 8 semaines • Pas besoin de laver la peau pour éliminer le produit[102]	Les deux sexes 70 % à 81 % [103,104]	Les deux sexes 36 %[104]	• Sécuritaire pendant la grossesse • Convient mieux pour traiter les petites verrues et les verrues acuminées ou papulaires que lésions plus importantes ou kératinisées • Caustique : peut provoquer l'apparition des vésicules et des ulcérations

Traitement	*Élimination*	*Récurrence*	*Commentaires*
Cryothérapie *[A-I]* • Appliquer de l'azote liquide, du dioxyde de carbone (glace sèche ou produit en vente libre) ou de l'oxyde nitreux à l'aide de cryosondes jusqu'à un cercle de 1 à 2 mm soit visible autour de la lésion (un ou deux cycles gel-dégel) une fois par semaine pendant un maximum de 4 semaines[103-105]	Les deux sexes 79 % à 88 % [101,103,104]	Les deux sexes 24 % à 40 % [101,104]	• Plus acceptable que l'électrocautérisation[105] • Destruction de la peau généralement limitée à l'épiderme ou aux muqueuses malpighiennes, mais cicatrices possibles si le traitement est agressif
Traitements chirurgicaux • Vaporisation au laser CO2 • Traitements électrochirurgicaux (coagulation électrochirurgicale, électrofulguration ou coagulation infrarouge) • Excision chirurgicale (scalpel, ciseaux ou anse)	• Laser CO_2 : 67 % à 100 %, avec une certaine variation selon le sexe et le nombre de traitements [106-110] • Électrochirurgie : 94 %[101] • Excision chirurgicale : 89 % à 93 % [100,111]	• Laser CO_2 : 7 % à 25 %, avec une certaine variation selon le sexe [107-110] • Électrochirurgie : 23 %[101] • Excision chirurgicale : 18 % à 19 %[100,111]	• Laser CO_2 : Pas un traitement de première intention, mais peut être utilisé pour les verrues génitales, périnéales ou anales étendues • Une maîtrise inadéquate de la profondeur d'action du rayon laser peut provoquer des lésions et des cicatrices

* La vente de podophylline à 25 % est autorisée au Canada. Le pourcentage de podophylline dans les études sur l'élimination et la récurrence des VAG variait cependant de 10 % à 25 %.

Traitements topiques appliqués par le clinicien et traitements par ablation des VAG internes

- L'ATC, la cryothérapie, l'électrochirurgie et l'excision chirurgicale à l'aide de ciseaux ou d'un scalpel peuvent être utilisés pour le traitement des verrues cervicales, intra-anales, intravaginales et méatiques[112].
- Ils peuvent aussi être utilisés pour le traitement des verrues buccales, bien que peu d'évaluations de tels traitements aient fait l'objet d'une publication scientifique.
- De plus, on peut avoir recours à la vaporisation au laser CO_2 pour les verrues intra-anales. Cependant, comme elle peut causer des cicatrices et une perforation vaginale ou rectale, une formation spéciale est requise[102].
- Les personnes présentant des verrues intra-urétrales devraient être adressées à un urologue.
- Les traitements suivants ne sont pas recommandés : interféron bêta (Intron-A), sensibilisation au dinitrochlorobenzène, onguent de cidofovir à 1 %-2 %, acide rétinoïque, immunothérapie avec des vaccins autogènes, et crème de 5-fluoro-uracile à 5 %.

Traitement des précancers et des cancers du col utérin

- Consulter l'*annexe H*.

Déclaration des cas et notification aux partenaires

- L'infection au VPH n'est pas une maladie à déclaration obligatoire au Canada.
- La notification aux partenaires n'est pas requise, mais elle peut être utile en encourageant les pratiques de réduction du risque, notamment les changements de comportement et l'immunisation (consulter la section *Counseling*).
- Par ailleurs, les personnes qui présentent des VAG devraient envisager de discuter avec leurs nouveaux partenaires des mesures préventives telles que l'immunisation, l'usage systématique du condom masculin, le dépistage et l'auto-examen.

Suivi

- L'immunisation est recommandée pour les femmes et les hommes de certains âges, qu'ils aient ou non déjà reçu un diagnostic de maladie liée au VPH. Consulter le *Guide canadien d'immunisation* et les lignes directrices provinciales/territoriales en matière d'immunisation (la page Web intitulée *Programmes d'immunisation subventionnés par l'État au Canada - Calendrier d'immunisation systématique des nourrissons et des enfants incluant les programmes de rappel renferme de l'information condensée au sujet des programmes d'immunisation provinciaux et territoriaux*).
- Consulter les lignes directrices provinciales/territoriales relatives au dépistage du cancer du col utérin pour connaître le suivi indiqué en cas de résultat anormal au test Pap cervical.
- Consulter le guide de pratique ou la directive consensuelle locale pour connaître le suivi indiqué en cas de résultat anormal au test Pap anal.
- Le suivi médical des partenaires n'est recommandé que pour ceux qui observent des lésions d'aspect verruqueux dans la région anogénitale à l'auto-examen ou ceux qui pourraient tirer des bienfaits du dépistage d'autres ITS.

Annexes

Annexe A : Groupes et types de VPH, et risque de cancer associé à chacun[2,113]

Groupe	*Cancérogénicité*	*Type de VPH*	*Commentaires*	*Maladie clinique*
1	Cancérogène	16 (type alpha)	• Le plus puissant. • Le plus fréquent. • Preuves suffisantes chez les humains pour établir un lien avec plusieurs sièges de cancer. • Fortes preuves mécanistes de cancérogénicité.	• Cancer du col utérin, de la vulve, du vagin, du pénis, de l'anus, de la cavité buccale et de l'oropharynx (y compris de l'amygdale).
		18 (type alpha)	• Preuves suffisantes chez les humains pour établir un lien avec le cancer du col utérin. • Association positive avec plusieurs autres sièges de cancer. • Fortes preuves mécanistes de cancérogénicité.	• Cancer du col utérin. • Association positive avec le cancer de la vulve, du pénis, de l'anus, de la cavité buccale et du larynx.
		33 (type alpha)	• Preuves suffisantes chez les humains pour établir un lien avec le cancer du col utérin. • Preuves mécanistes modérées de cancérogénicité. • Association positive avec d'autres sièges de cancer.	• Cancer du col utérin. • Association positive avec le cancer de la vulve et de l'anus.
		31, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 (types alpha)	• Preuves suffisantes chez les humains pour établir un lien avec le cancer du col utérin. • Preuves mécanistes positives (tous les types sauf les types 31 et 59) à modérées (type 31 seulement) de cancérogénicité de tous les types sauf le type 59.	• Cancer du col utérin.
2A	Probablement cancérogène	68 (type alpha)	• Preuves limitées chez les humains. • Preuves mécanistes positives de cancérogénicité. • Association positive avec le cancer du col utérin.	• Association positive avec le cancer du col utérin.

Groupe	Cancérogénicité	Type de VPH	Commentaires	Maladie clinique
2B	Possiblement cancérogène	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82 (types alpha)	• Preuves limitées chez les humains. • Preuves mécanistes positives de cancérogénicité (types 53, 66 et 82). • Association positive avec le cancer du col utérin.	• Association positive avec le cancer du col utérin.
		30, 34, 69, 85, 97 (types alpha)	• Preuves insuffisantes chez les humains. • Potentiellement cancérogène, en fonction de la similarité phylogénique avec d'autres types du VPH	
		5, 8 (types bêta)	• Preuves limitées de cancérogénicité.	• Cancer de la peau chez des patients atteints d'épidermodysplasie verruciforme.
3	Inclassable (preuves de cancérogénicité insuffisantes chez l'humain et habituellement insuffisantes ou limitées chez les animaux; ou agent qui n'entre dans aucune autre catégorie)	6, 11 (types alpha)	• Preuves insuffisantes de cancérogénicité. • Preuves mécanistes de cancérogénicité peu abondantes ou inexistantes.	• Cancer du larynx.
		Autres types bêta et gamma	• Preuves insuffisantes chez les humains.	• Cancer de la peau.

Annexe B : Incidence et prévalence du VPH

- À l'échelle mondiale, les infections au VPH sont fréquentes chez les deux sexes :
  - les types HR 16, 18, 31, 52 et 58 figurent systématiquement parmi les 10 principaux types chez les femmes dont l'examen cytologique est normal (test Pap normal) [16,22];
  - les types FR sont eux aussi fréquents [17-21].
- La prévalence chez la femme atteint généralement son sommet chez les moins de 25 ans[23-25]; la prévalence chez l'homme est élevée à tout âge (environ 60 % selon l'étude sur le VPH chez les hommes [étude HIM]) [26].
- Le risque estimatif à vie d'infection au VPH chez les hommes et les femmes de 15 à 49 ans est d'environ 75 % selon les données des États-Unis[27].
- Par conséquent, les séquelles telles que les VAG et les précancers et cancers liés au VPH constituent d'importants problèmes de santé publique. Par exemple, avant l'arrivée du vaccin quadrivalent contre le VPH :
  - dans le groupe placebo d'un essai de vaccin contre le VPH qui comptait des femmes de 16 pays, l'incidence des VAG était de 3,4 % (0,87 cas pour 100 personnes-années [PA]) à risque[18];
  - aux États-Unis, des taux un peu plus élevés (de 170 pour 100 000 PA en 2000[19] à 205 pour 100 000 PA en 2001[20]) ont été déclarés;
  - 5.6 % des adultes américains sexuellement actifs et âgés de 18 à 59 ans ont rapportés avoir déjà été diagnostiqués pour des VAG[17] ;
  - parmi les femmes de 18 à 45 ans de quatre pays nordiques (Danemark, Islande, Norvège et Suède), 10,6 % ont déclaré avoir déjà été diagnostiquées pour des VAG.
- L'infection au VPH est aussi fréquente au Canada. Par exemple,
  - la prévalence du VPH chez les hommes hétérosexuels qui ont fréquenté une clinique de santé sexuelle de la Colombie-Britannique était de 69,8 %[22];
  - les VAG (découlant d'une infection au VPH de type 6 ou 11) sont elles aussi fréquentes :
    - L'incidence des VAG dans une étude menée en Colombie-Britannique en 2006 était de 121 pour 100 000 chez les femmes et de 131 pour 100 000 chez les hommes[21].
    - Dans une étude manitobaine menée en 2004, l'incidence était de 120 pour 100 000 chez les femmes et de 154 pour 100 000 chez les hommes[45].
    - L'incidence et la prévalence des VAG en Colombie-Britannique a augmenté au cours des 8 ans qu'a duré l'étude[21].
- Cependant, la prévalence du VPH au Canada peut varier selon la sous-population : selon une méta-analyse des études de prévalence canadiennes du VPH oncogène (HR), la prévalence chez les femmes variait de 14,1 % à 46,9 % et culminait parmi les moins de 20 ans et ceux qui vivaient dans des quartiers défavorisés du centre-ville ou des communautés autochtones[28].

Annexe C : Autres lésions associées au VPH-FR de types 6 et 11

- Lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade histologique (LIBG)[4,5].
- Affections rares telles que :
  - verrues conjonctivales, nasales ou laryngées[66];
  - maladie de haut grade de la vulve, du pénis ou de la région périanale autrefois connue sous le nom de papulose bowénoïde (lésions surélevées à surfaces verruqueuses, avec ou sans kératinisation et/ou pigmentation brun-rouge ou cancer, possiblement causée par une coinfection par des types HR[114,115]);
  - tumeurs de Buschke-Lowenstein (condylomes acuminés géants siégeant au niveau de la vulve, du pénis ou de l'anus et pouvant aussi évoluer vers un cancer)[1,116];
  - carcinome du larynx[1,116];
  - papillomatose respiratoire récurrente (RRP) de l'adulte[71]; et
  - papillomatose respiratoire récurrente (RRP) de l'enfant, dont l'incidence varie de 0,5 à 4,3 cas pour 100 000 naissances[117,118]; elle résulte d'une transmission verticale de la mère à l'enfant avant ou pendant l'accouchement[118] (le risque est plus élevé lorsque la mère a des antécédents de VAG)[119], et elle peut disparaître spontanément ou réapparaître après le traitement. Un diagnostic avant l'âge de 3 ans est révélateur d'une maladie plus agressive, est plus étroitement lié au VPH de type 11 qu'au VPH de type 6 [120] et conduit parfois au décès[117].

Annexe D : Manifestations

- **Signes et symptômes**
  - Les précancers et cancers du col utérin causent peu ou pas d'inconfort, d'où la nécessité du dépistage.
  - Les précancers et cancers du vagin sont généralement asymptomatiques, mais ils peuvent provoquer des saignements.
  - Les lésions précancéreuses de la vulve peuvent causer un prurit, une sensation de brûlure et/ou des changements de pigmentation.
  - Les lésions cancéreuses peuvent saigner ou être douloureuses.
- **Résolution**
  - En 12 mois, 70 % des NCI de grade 1 et 54 % des NCI de grade 2 non traités[121].
- **Évolution des lésions cervicales précancéreuses non traitées**
  - 57 % des lésions de type NCI 1 régressent, 32 % persistent, 11 % évoluent vers un carcinome *in situ*, et 1 % évoluent vers un cancer invasif du col utérin;
  - 43 % des lésions de type NCI 2 régressent, 35 % persistent, 22 % évoluent vers un carcinome *in situ*, et 5 % évoluent vers un cancer invasif du col utérin;
  - 32 % des lésions de type NCI 3 régressent, moins de 56 % persistent, et plus de 12 % évoluent vers un cancer invasif[122];
  - l'évolution vers un cancer invasif d'une lésion de type NCI 3 non traitée ou mal traitée peut prendre 0,3 à 45,0 ans (médiane de 27,1 ans)[123].
- **Évolution des lésions anales précancéreuses non traitées**
  - On en sait moins au sujet de l'histoire naturelle des lésions intraépithéliales anales et d'autres précancers liés au VPH qu'au sujet des lésions intraépithéliales cervicales, bien qu'il soit admis que les lésions anales de haut grade sont des précurseurs du carcinome malpighien de l'anus[124].
- **Diagnostic différentiel des VAG**
  - Envisager les autres diagnostics suivants (et les confirmer par biopsie si le diagnostic est incertain) :
    - variations non pathologiques des glandes sébacées chez les deux sexes (par exemple, grains de Fordyce et glandes de Tyson); papilles vestibulaires, ou micropapillomatosis labialis (chez la femme); et papilles perlées péniennes sur la couronne du gland (chez l'homme)[68];
    - entités pathologiques causées par une maladie non infectieuse de la peau et des muqueuses, par exemple des nævi intradermiques, un lichen plan, des acrochordons, une kératose séborrhéique après l'âge de 35 ans; ou un cylindrome;
    - entités pathologiques causées par des agents infectieux, par exemple une tumeur de Buschke-Lowenstein, un molluscum contagiosum, des condylomes plats de la syphilis secondaire, ou une néoplasie intraépithéliale.

Annexe E : Dépistage du cancer de l'anus

- Il manque d'études populationnelles sur les liens entre la NIA de haut grade et le cancer de l'anus. Il manque également d'études sur l'efficacité du traitement de la NIA de haut grade à prévenir le cancer de l'anus[55].
- Selon une étude menée auprès de HARSAH séropositifs pour le VIH, le test de Pap anal pourrait être rentable[125].
- Il n'y a actuellement pas consensus au sujet de l'utilisation du test Pap anal et de l'anuscopie à haute résolution pour le dépistage chez les personnes à risque accru de cancer de l'anus (personnes séropositives pour le VIH et autres personnes immunodéprimées, HARSAH, femmes ayant déjà eu des relations sexuelles anales ou une affection maligne anogénitale liée au VPH, et, peut-être, personnes ayant des antécédents de VAG)[55].
- Cependant, certains experts estiment que les personnes à risque accru pourraient tirer des bienfaits du dépistage[55,126,127].
- Davantage d'études devront être menées, en particulier au Canada, avant que des recommandations générales concernant le dépistage puissent être formulées.
- Jusqu'à ce que des recommandations générales soient élaborées, les cliniciens devraient être guidés par les pratiques ou les directives consensuelles locales en ce qui concerne le test Pap anal; ils doivent pouvoir compter sur des professionnels de laboratoire locaux qui ont reçu une formation en lecture de frottis cytologiques anaux ou qui possèdent de l'expérience dans ce domaine.
- Les patients dont le résultat est positif devraient subir une anuscopie à haute résolution[128].

Annexe F : Autres renseignements au sujet de la cytologie cervicale

- On peut réaliser un frottis conventionnel ou déposer l'échantillon dans un milieu liquide (cytologie en milieu liquide) pour le test Pap : la sensibilité des deux techniques ne diffère pas de façon significative[129].
- Cependant, la cytologie en milieu liquide permet d'utiliser le reste de l'échantillon pour la recherche de VPH.
- Le dispositif de prélèvement devrait permettre un échantillonnage adéquat de l'endocol et de l'exocol[130]. L'utilisation d'une brosse ou d'un balai endocervical est contre-indiquée pendant la grossesse.
- La découverte d'une lésion malpighienne intraépithéliale indique habituellement la présence d'une infection au VPH.
- Les lésions sont classées selon le système de Bethesda :
  - ASCUS, cellules malpighiennes atypiques à caractère non déterminé; il faut répéter le test Pap ou effectuer un test de détection des acides nucléiques du VPH pour poser le diagnostic;
  - ASC-H, cellules malpighiennes atypiques, ne peut exclure les LIHG;
  - LIBG, lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade histologique/légère dysplasie ou lésion de type NCI 1;
  - LIHG, dysplasie modérée ou sévère/NCI 2 ou 3, ou carcinome *in situ*;
  - carcinome invasif[131].
- Les lésions glandulaires sont classées ainsi :
  - cellules glandulaires atypiques (AGC);
  - adénocarcinome *in situ* (AIS);
  - adénocarcinome.
- La présence d'AGC exige un suivi attentif, car 56 % des cas sont associés à un précancer ou cancer grave[132].
- Il convient de référer les femmes à un colposcopiste en vue d'une investigation plus poussée, y compris une biopsie en vue d'un examen histologique, si le test Pap, ou le test Pap et le test de détection des acides nucléiques donnent les résultats suivants :
  - ASCUS persistantes;
  - ASCUS en présence d'un VPH-HR;
  - ASC-H;
  - LIBG persistante;
  - LIHG;
  - AGC;
  - AIS;
  - cancer invasif[133].
- Il est aussi recommandé de référer à un colposcopiste les femmes qui obtiennent un résultat positif à un test de détection du VPH pendant deux années consécutives.

Annexe G : Prise en charge des précancers et des cancers du col utérin

- Les indications cytologiques de la colposcopie sont énumérées à *l'annexe F, Autres renseignements au sujet de la cytologie cervicale.*
- Les autres indications pour référer et pour une biopsie sont :
  - une absence de réponse au traitement;
  - une pigmentation anormale;
  - des saignements;
  - un prurit ou des ulcères persistants;
  - une lésion persistante ou récurrente.
- Les colposcopistes peuvent appliquer une solution d'acide acétique à 5 % sur la muqueuse génitale (blanchiment par l'acide acétique / acéto-blanchiment) afin de visualiser les lésions subcliniques du col. Cette technique n'est pas spécifique du VPH(65) et comporte un taux élevé de résultats faussement positifs tant chez la femme que chez l'homme. Elle n'est donc pas recommandée pour visualiser les VAG et les lésions subcliniques en milieux de soins primaires, ni pour le dépistage des partenaires asymptomatiques des femmes qui présentent des VAG ou dont la cytologie cervicale est anormale.
- Pour obtenir des conseils au sujet de la prise en charge des anomalies cytologiques, consulter la directive clinique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada intitulée *Prise en charge colposcopique des résultats cytologiques et histologiques anormaux en ce qui concerne le col utérin*.
- Les VAG ne sont pas une indication pour une colposcopie. Bien que Li *et al*. aient observé une forte prévalence des NCI de grade 2 et 3 parmi les femmes porteuses de VAG[46], ces femmes ne tireront probablement des bienfaits de la colposcopie que si le test Pap a déjà révélé la présence d'anomalies cervicales.

Annexe H : Traitement des précancers et des cancers du col utérin

- Le traitement des lésions précurseurs de grade NCI supérieur à 1, des cancers du col et d'autres cancers liés au VPH dépasse la portée des présentes lignes directrices. Consulter les lignes directrices provinciales/territoriales pour en savoir plus à ce sujet.
- Aucun traitement ne garantit l'éradication du VPH.
- Cependant, Chao *et al*. ont montré que près de 90 % des femmes atteintes d'une NCI de grade 2 ou 3 qui ont été traitées par conisation ne présentaient aucune maladie résiduelle ou récidivante dans les 3 années suivant le traitement. De plus, le test de détection du VPH était utile pour détecter une maladie résiduelle de haut grade et pour prédire le risque de récurrence[82].

Références

(1) International Agency for Research on Cancer Working Group. Human papillomaviruses (HPV). IARC Monographs 2007;90.

(2) International Agency for Research on Cancer. Biological agents: a review of human carcinogens. IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans 2012;100 B:475.

(3) Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. JAMA 2001;286(24):3106-3114.

(4) Lacey CJN, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. Vaccine 2006;24S3:S3/35-S3/41.

(5) Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. Vaccine 2006;24S1:S1/4-S1/15.

(6) Winer RL, Lee S, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. Am J Epidemiol 2003;157(3):218-226.

(7) Freitas AC, Mariz FC, Silva MAR, Jesus ALS. Human papillomavirus vertical transmission: review of current data. Clin Infect Dis 2013;56:1451-1456.

(8) Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, Swarnavel S, Wang D, Haugen TH, et al. Human papillomavirus prevalence and types in newborns and parents: concordance and modes of transmission. Sex Transm Dis 2004;31(1):57-62.

(9) Aubin F, Pretet J, Jacquard A, Saunier M, Carcopino X, Jaroud F, et al. Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: a large French national study (EDiTH IV). Clin Infect Dis 2008;47(5):610-615.

(10) Ball SLR, Winder DM, Vaughan K, Hanna N, Levy J, Sterling JC, et al. Analyses of human papillomavirus genotypes and viral loads in anogenital warts. J Med Virol 2011;83(8):1345-1350.

(11) Chan PKS, Luk ACS, Luk TNM, Lee K, Cheung JLK, Ho K, et al. Distribution of human papillomavirus types in anogenital warts of men. J Clin Virol 2009;44(2):111-114.

(12) Liaw K, Hildesheim A, Burk RD, Gravitt P, Wacholder S, Manos MM, et al. A prospective study of human papillomavirus (HPV) type 16 DNA detection by polymerase chain reaction and its association with acquisition and persistence of other HPV types. J Infect Dis 2001;183(1):8-15.

(13) Roteli-Martins CM, de Carvalho NS, Naud P, Teixeira J, Borba P, Derchain S, et al. Prevalence of human papillomavirus infection and associated risk factors in young women in Brazil, Canada, and the United States: a multicenter cross-sectional study. International Journal of Gynecological Pathology 2011;30(2):173-184.

(14) Rousseau M, Pereira JS, Prado JCM, Villa LL, Rohan TE, Franco EL. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types as a predictor of acquisition and persistence of HPV infection. J Infect Dis 2001;184(12):1508-1517.

(15) Thomas KK, Hughes JP, Kuypers JM, Kiviat NB, Lee S, Adam DE, et al. Concurrent and sequential acquisition of different genital human papillomavirus types. J Infect Dis 2000;182(4):1097-1102.

(16) Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. J Infect Dis 2010;202:1789-1799.

(17) Dinh T, Sternberg M, Dunne EF, Markowitz LE. Genital warts among 18- to 59-year-olds in the United States, national health and nutrition examination survey, 1999--2004. Sex Transm Dis 2008;35(4):357-360.

(18) Garland SM, Steben M, Sings HL, James M, Lu S, Railkar R, et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. J Infect Dis 2009;199(6):805-814.

(19) Insinga RP, Dasbach EJ, Myers ER. The health and economic burden of genital warts in a set of private health plans in the United States. Clin Infect Dis 2003;36(11):1397-1403.

(20) Koshiol JE, St. Laurent SA, Pimenta JM. Rate and predictors of new genital warts claims and genital warts-related healthcare utilization among privately insured patients in the United States. Sex Transm Dis 2004;31(12):748-752.

(21) Marra F, Ogilvie G, Colley L, Kliewer E, Marra CA. Epidemiology and costs associated with genital warts in Canada. Sex Transm Infect 2009;85(2):111-115.

(22) Ogilvie GS, Taylor DL, Achen M, Cook D, Krajden M. Self-collection of genital human papillomavirus specimens in heterosexual men. Sex Transm Infect 2009;85(3):221-225.

(23) Burk RD, Kelly P, Feldman J, Bromberg J, Vermund SH, DeHovitz JA, et al. Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. Sex Transm Dis 1996;23(4):333-341.

(24) Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, Snijders PJF, Arslan A, Anh PTH, et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. Int J Cancer 2006;119(11):2677-2684.

(25) Yanofsky VR, Patel RV, Goldenberg G. Genital warts: a comprehensive review. J Clin Aesthet Dermatol 2012;5(61):25-36.

(26) Giuliano AR, Lee J, Fulp W, Villa LL, Lazcano E, Papenfuss MR, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. Lancet 2011;377(9769):932-940.

(27) Koutsky LA. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med 1997;102(5A):3-8.

(28) Tricco AC, Ng CH, Gilca V, Anonychuk A, Pham B, Berliner S. Canadian oncogenic human papillomavirus cervical infection prevalence: systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis 2011;11:235-250.

(29) Mesher D, Soldan K, Howell-Jones R, Panwar K, Manyenga P, Jit M, et al. Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunization in England. Vaccine 2014;32:26-32.

(30) Tabrizi SN, Brotherton JML, Kaldor JM, Skinner SR, Cummins E, Liu B, et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. J Infect Dis 2012;206:1645-1651.

(31) Markowitz LE, Hariri S, Lin C, Dunne EF, Steinau M, McQuillan G, et al. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003–2010. J Infect Dis 2013;208(3):385-393.

(32) Ali H, Guy RJ, Wand H, Read TRH, Regan DG, Grulich AE, et al. Decline in in-patient treatments of genital warts among young Australians following the national HPV vaccination program. BMC Infectious Diseases 2013;13(1).

(33) Baandrup L, Blomberg M, Dehlendorff C, Sand C, Andersen KK, Kjaer SK. Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. Sex Transm Dis 2013;40(2):130-135.

(34) Leval A, Herweijer E, Arnheim-Dahlstrom L, Walum H, Frans E, Sparen P, et al. Incidence of genital warts in Sweden before and after quadrivalent human papillomavirus vaccine availability. J Infect Dis 2012;206(6):860-866.

(35) Mikolajczyk RT, Kraut AA, Horn J, Schulze-Rath R, Garbe E. Changes in incidence of anogenital warts diagnoses after the introduction of human papillomavirus vaccination in Germany-an ecologic study. Sex Transm Dis 2013;40(1):28-31.

(36) Oliphant J, Perkins N. Impact of the human papillomavirus (HPV) vaccine on genital wart diagnoses at Auckland Sexual Health Services. Journal of the New Zealand Medical Association 2011;124(1339).

(37) Public Health England. Table 1: Number and rates of new STI diagnoses in England, 2003 - 2012. 2013; Available at: http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1215589015024. Accessed Sept18, 2013.

(38) Hansen BT, Hagerup-Jenssen M, Kjaer SK, Munk C, Tryggvadottir L, Sparen P, et al. Association between smoking and genital warts: longitudinal analysis. Sex Transm Infect 2010;86(4):258-262.

(39) Burchell AN, Tellier P, Hanley J, Coutlée F, Franco EL. Human papillomavirus infections among couples in new sexual relationships. Epidemiology 2010 Jan;21(1):31-37.

(40) Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. Vaccine 2006;24S3:S3/52-S3/61.

(41) Dunne E, Unger E, Sternberg M, McQuillan G, Swan D, Patel SS, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. JAMA 2007;297(8):813-819.

(42) Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 1998;338(7):423-428.

(43) Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, Garland SM, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 2012;13:487-500.

(44) Vaccarella S, Herrero R, Snijders PJ, Dai M, Thomas JO, Hieu NT, et al. Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. Int J Epidemiol 2008;37(3):536-546.

(45) Kliewer EV, Demers AA, Elliott L, Lotocki R, Butler JRG, Brisson M. Twenty-year trends in the incidence and prevalence of diagnosed anogenital warts in Canada. Sex Transm Dis 2009;36(6):380-386.

(46) Li J, Rousseau M, Franco EL, Ferenczy A. Is colposcopy warranted in women with external anogenital warts? J Low Genit Tract Dis 2003;7(1):22-28.

(47) Wilkin TJ, Palmer S, Brudney KF, Chiasson MA, Wright TC. Anal intraepithelial neoplasia in heterosexual and homosexual HIV-positive men with access to antiretroviral therapy. J Infect Dis 2004;90(Nov. 1):1685-1691.

(48) Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Díaz M, de Sanjose S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? Int J Cancer 2004;111:278-285.

(49) Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention, and the role of human papillomavirus infection. CMAJ 2001;164(7):1017-1025.

(50) Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(2):467-475.

(51) Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. Vaccine 2006;24S3:S3/11-S3/25.

(52) Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. J Clin Oncol 2011;29(32):4294-4301.

(53) Nichols AC, Palma DA, Dhaliwal SS, Tan S, Theuer J, Chow W, et al. The epidemic of human papillomavirus and oropharyngeal cancer in a Canadian population. Current Oncology 2013;20(4).

(54) Hawes SE, Critchlow CW, Faye Niang MA, Diouf MB, Diop A, Toure P, et al. Increased risk of high-grade cervical squamous intraepithelial lesions and invasive cervical cancer among African women with human immunodeficiency virus type 1 and 2 infections. J Infect Dis 2003;188(4):555-563.

(55) Palefsky JM, Rubin M. The epidemiology of anal human papillomavirus and related neoplasia. Obstet Gynecol Clin North Am 2009;36(1):187-200.

(56) Balamurugan A, Ahmed F, Saraiya M, Kosary C, Schwenn M, Cokkinides V, et al. Potential role of human papillomavirus in the development of subsequent primary in situ and invasive cancers among cervical cancer survivors. Cancer 2008;113(10 Suppl):2919-2925.

(57) Jiménez W, Paszat L, Kupets R, Wilton A, Tinmouth J. Presumed previous human papillomavirus (HPV) related gynecological cancer in women diagnosed with anal cancer in the province of Ontario. Gynecol Oncol 2009;114(3):395-398.

(58) Ragin CC, Taioli E. Second primary head and neck tumor risk in patients with cervical cancer-SEER data analysis. Head & Neck 2008 Jan;30(1):58-66.

(59) Burchell AN, Tellier P, Hanley J, Coutlée F, Franco EL. Influence of partner's infection status on prevalent human papillomavirus among persons with a new sex partner. Sex Transm Dis 2010;37(1):34-40.

(60) Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat N, Holmes KK, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 2006;354(25):2645-2654.

(61) Nyitray AG, Carvalho da Silva, Roberto J., Baggio ML, Lu B, Smith D, Abrahamsen M, et al. Age-specific prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus (HPV) among men who have sex with women and men who have sex with men: the HPV in men (HIM) study. J Infect Dis 2011;203:49-57.

(62) Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. Sex Transm Dis 2002;29(1):725-735.

(63) Trottier H, Mahmud S, Prado JCM, Sobrinho JS, Costa MC. Type-specific duration of human papillomavirus infection: implications for human papillomavirus screening and vaccination. J Infect Dis 2008;197:1436-1447.

(64) Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, Burchell AN, de Sanjose S, Kjaer Kruger S, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. Vaccine 2008;26(supplement 10):K17-K18-K28.

(65) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR Recomm Rep 2010;59(RR-12):1-116.

(66) Koutsky LA, Galloway DA, Holmes KK. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Epidemiol Rev 1988;10:122-163.

(67) Oriel JD. Natural history of genital warts. Br J Vener Dis 1971;47:1-13.

(68) Koutsky LA, Kiviat NB. Genital warts. In: Holmes K, Mardh P, Sparling P, editors. Sexually Transmitted Diseases. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 347-359.

(69) Stone KM. Human papillomavirus infection and genital warts: update on epidemiology and treatment. Clin Infect Dis 1995;20 (Suppl 1):S91-S97.

(70) Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, Adam DE, Lee S, Kuypers JM, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. J Infect Dis 2005;191(March 1):731-738.

(71) Lacey CJN, Goodall RL, Tennvall GR, Maw R, Kinghorn GR, Fisk PG, et al. Randomised controlled trial and economic evaluation of podophyllotoxin solution, podophyllotoxin cream, and podophyllin in the treatment of genital warts. Sex Transm Infect 2003;79(4):270-275.

(72) Maw RD, Reitano M, Roy M. An international survey of patients with genital warts: Perceptions regarding treatment and impact on lifestyle. International Journal of STD and AIDS 1998;9(10):571-578.

(73) Steben M, LaBelle D. Genital warts: Canadians' perception, health-related behaviours, and treatment preferences. J Low Genit Tract Dis 2012;16(4):409-415.

(74) Mayrand M, Duarte-Franco E, Coutlée F, Rodrigues I, Walter SD, Ratnam S, et al. Randomized controlled trial of human papillomavirus testing versus Pap cytology in the primary screening for cervical cancer precursors: design, methods and preliminary accrual results of the Canadian cervical cancer screening trial (CCCaST). Int J Cancer 2006;119(3):615-623.

(75) Saraiya M, Steben M, Watson M, Markowitz L. Evolution of cervical cancer screening and prevention in the United States and Canada: Implications for public health practitioners and clinicians. Prev Med 2013;57(5):426-433.

(76) Beutner KR, Conant MA, Friedman-Kien AE, Illeman M, Artman NN, T histed RA, et al. Patient-applied podofilox for treatment of genital warts. Lancet 1989;333(8642):831-834.

(77) Roy M, HPV Consensus Guidelines Committee. Canadian consensus guidelines on human papillomavirus. JOGC 2007;29(8(Supplement 3)):S1-S56.

(78) Valeant Canada LP. Product monograph: Vyloma (imiquimod) cream, 3.75% w/w. 2013.

(79) Valeant Canada LP. Product monograph: Aldara (imiquimod) cream, 5%. 2013.

(80) Valeant Canada LP. Product mongraph: Zyclara (imiquimod) cream, 2.5% and 3.75%. 2013.

(81) Triton Pharma Inc. Veregen (Sinecatechins) Ointment, 10% w/w. 2013:22.

(82) Chao A, Lin C, Hsueh S, Chou H, Chang T, Chen M, et al. Usefulness of human papillomavirus testing in the follow-up of patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia after conization. Am J Obstet Gynecol 2004;190(4):1046-1051.

(83) Sanofi-Aventis Canada Inc. Condyline podofilox topical solution 0.5%. 2012.

(84) Stiefel Laboratories (Ireland) Limited. Product monograph: Wartec podofilox topical solution 0.5% w/v. 2012.

(85) von Krogh G, Longstaff E. Podophyllin office therapy against condyloma should be abandoned. Sex Transm Infect 2001;77:409-412.

(86) Institut national d'excellence en santé et services sociaux. Pharmacological treatment STBBI - condylomas (genital warts). Pharmacological Treatment STBBI Québec: Institut national d'excellence en santé et services sociaux; 2012.

(87) Sherrard J, Riddell L. Comparison of the effectiveness of commonly used clinic-based treatments for external genital warts. Int J STD AIDS 2007;18:365-368.

(88) Paladin Labs Inc. Podofilm (podophyllin resin 25%). undated:1.

(89) Gross GE, Barasso Re. Human papillomavirus infection: a clinical atlas. Berlin/ Wiesbaden: Ullstein Mosby; 1997.

(90) Baker DA, Ferris DG, Martens MG, Fife KH, Tyring SK, Edwards L, et al. Imiquimod 3.75% cream applied daily to treat anogenital warts: combined results from women in two randomized, placebo-controlled studies. Infect Dis Obstet Gynecol 2011;2011:1-11.

(91) Kirby P, Dunne A, King DH, Corey L. Double-blind randomized clinical trial of self-administered podofilox solution versus vehicle in the treatment of genital warts. Am J Med 1990;88(5):465-469.

(92) Komericki P, Akkilic-Materna M, Strimitzer T, Aberer W. Efficacy and safety of imiquimod versus podophyllotoxin in the treatment of anogenital warts. Sex Transm Dis 2011;38(3):216-218.

(93) Strand A, Brinkeborn RM, Siboulet A. Topical treatment of genital warts in men, an open study of podophyllotoxin cream compared with solution. Genitourin Med 1995;71(6):387-390.

(94) Yan J, Chen S, Wang H, Wu T. Meta-analysis of 5% imiquimod and 0.5% podophyllotoxin in the treatment of condylomata acuminata. Dermatology 2006;213:218-223.

(95) Edwards A, Atma-Ram A, Thin RN. Podophyllotoxin 0.5% v podophyllin 20% to treat penile warts. Genitourin Med 1988;64(4):263-265.

(96) Kinghorn GR, McMillan A, Mulcahy F, Drake S, Lacey C, Bingham JS. An open, comparative, study of the efficacy of 0.5% podophyllotoxin lotion and 25% podophyllotoxin solution in the treatment of condylomata acuminata in males and females. Int J STD AIDS 1993;4:194-199.

(97) Tatti S, Swinehart JM, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A, Beutner KR. Sinecatechins, a defined green tea extract, in the treatment of external anogenital warts: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2008;111(6):1371-1379.

(98) Longstaff E, von Krogh G. Condyloma eradication: self-therapy with 0.15-0.5% podophyllotoxin versus 20-25% podophyllin preparations - an integrated safety assessment. Regulatory Toxicology and Pharmacology 2001;33:117-137.

(99) Hellberg D, Svarrer T, Nilsson S, Valentin J. Self-treatment of female external genital warts with 0.5% podophyllotoxin cream (Condyline) vs weekly applications of 20% podophyllin solution. Int J STD AIDS 1995;6(4):257-261.

(100) Khawaja HT. Podophyllin versus scissor excision in the treatment of perianal condylomata acuminata: a prospective study. Br J Surg 1989;76(10):1067-1068.

(101) Stone KM, Becker TM, Hadgu A, Kraus SJ. Treatment of external genital warts: a randomised clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy, and electrodesiccation. Genitourin Med 1990 Feb;66:16-19.

(102) Roy M, Bryson P. Treatment of external genital warts and pre-invasive neoplasia of the lower tract. JOGC 2007;29(8):S37-S41.

(103) Abdullah AN, Walzman M, Wade A. Treatment of external genital warts comparing cryotherapy (liquid nitrogen) and trichloroacetic acid. Sex Transm Dis 1993;20(6):344-345.

(104) Godley MJ, Bradbeer CS, Gellan M, Thin RN. Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts. Genitourin Med 1987;63(6):390-392.

(105) Simmons PD, Langlet F, Thin RNT. Cryotherapy versus electrocautery in the treatment of genital warts. Br J Vener Dis 1981;57:273-274.

(106) Carrozza PM, Merlani GM, Burg G, Hafner J. CO(2) laser surgery for extensive, cauliflower-like anogenital condylomata acuminata: retrospective long-term study on 19 HIV-positive and 45 HIV-negative men. Dermatology 2002;205(3):255-259.

(107) Chen K, Chang BZ, Ju M, Zhang XH, Gu H. Comparative study of photodynamic therapy vs CO2 laser vaporization in treatment of condylomata acuminata: a randomized clinical trial. Br J Dermatol 2007;156(3):516-520.

(108) Liang J, Lu XN, Tang H, Zhang Z, Fan J, Xu JH. Evaluation of photodynamic therapy using topical aminolevulinic acid hydrochloride in the treatment of condylomata acuminata: a comparative, randomized clinical trial. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2009;25(6):293-297.

(109) Padilla-Ailhaud A. Carbon dioxide laser vaporization of condyloma acuminata. J Low Genit Tract Dis 2006;10(4):238-241.

(110) Savoca S, Nardo LG, Rosano TF, D'Agosta S, Nardo F. CO_2 laser vaporization as primary therapy for human papillomavirus lesions. A prospective observational study. Acta Obstet Gynecol Scand 2001;80(12):1121-1124.

(111) Jensen SL. Comparison of podophyllin application with simple surgical excision in clearance and recurrence of perianal condylomata acuminata. Lancet 1985;326(8465):1146-1148.

(112) Prendiville W, Davies P editors. The health professional's HPV handbook. London and New York: Taylor & Francis; 2004.

(113) Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens—Part B: biological agents. Lancet Oncol 2009;10(4):321-322.

(114) Arya M, Kalsi J, Kelly J, Muneer A. Malignant and premalignant lesions of the penis. BMJ 2013;346.

(115) Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, Smith JS. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. Cancer Causes Control 2009;20:449-457.

(116) Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. Carcinogenicity of human papillomaviruses. 2005; Available at: http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(05)70086-3/fulltext. Accessed 9/28, 2012.

(117) Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. Laryngoscope 2008;118:1236-1247.

(118) Xue Q, Wang H, Wang J. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010;29:1051-1054.

(119) Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah KV. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. Obstet Gynecol 2003;101(4):645-652.

(120) Carvalho CM, Huot L, Charlois A, Khalfallah SA, Chapuis F, Froehlich P. Prognostic factors of recurrent respiratory papillomatosis from a registry of 72 patients. Acta Otolaryngol 2009;129(4):462-470.

(121) Ho GYF, Einstein MH, Romney SL, Kadish AS, Abadi M, Mikhail M, et al. Risk factors for persistent cervical intraepithelial neoplasia grades 1 and 2: managed by watchful waiting. J Low Genit Tract Dis 2011;15(4):268-275.

(122) Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review Int J Gynecol Pathol 1993;12(2):186-192.

(123) McCredie MRE, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. Lancet Oncol 2008;9(5):425-434.

(124) Coutlée F, de Pokomandy A, Franco EL. Epidemiology, natural history and risk factors for anal intraepithelial neoplasia. Sexual Health 2012;9:547-555.

(125) Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, Freedberg KA, Palefsky JM. Cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions and anal cancer in human immunodeficiency virus-negative homosexual and bisexual men. Am J Med 2000;108(8):634-641.

(126) European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines (version 7.0). 2013; Available at: http://eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf. Accessed 05/16, 2014.

(127) New York State Department of Health AIDS Institute. NYS guidelines recommendations on anal Pap smears. 2010; Available at: http://www.natap.org/2010/HIV/032510_01.htm. Accessed 5/9, 2014.

(128) Aberg JA, Kaplan JE, Libman H, Emmanuel PE, Anderson JR, Stone VE, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: 2009 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;49(5):651-681.

(129) Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 2008;111(1):167-177.

(130) Martin-Hirsch P, Lilford R, Jarvis G, Kitchener HC. Efficacy of cervical-smear collection devices: a systematic review and meta-analysis. Lancet 1999;354(9192):1763-1770.

(131) Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002;287(16):2114-2119.

(132) Scheiden R, Wagener C, Knolle U, Dippel W, Capesius C. Atypical glandular cells in conventional cervical smears: incidence and follow-up. BMC Cancer 2004;4(37):1-9.

(133) Bentley J, the Executive Council of the Society of Canadian Colposcopists. Colposcopic management of abnormal cytology and histology. JOGC 2012;34(12):1188-1202.