

## Introduction de la vaccination contre les papillomavirus humains dans les pays en développement : bilan et perspectives

Hessel L

Sanofi Pasteur MSD, France

*Med Trop* 2009 ; **69** : 323-326

**RÉSUMÉ** • Le cancer du col de l'utérus et les autres maladies liées aux papillomavirus humains (HPV) sont un problème de santé publique au niveau mondial. Des vaccins efficaces et bien tolérés sont maintenant disponibles et déjà utilisés dans de nombreux pays industrialisés. Ils représentent la façon la plus efficace sur le long terme de protéger la population contre ce qui constitue la deuxième cause de mortalité par cancer chez les femmes dans les pays en développement et la première en Afrique. L'introduction de la vaccination HPV dans ces pays fait maintenant l'objet d'une recommandation de l'Organisation Mondiale de la Santé. Elle doit encore faire face à de nombreux obstacles, mais représente aussi une opportunité dans beaucoup de domaines, au-delà de la prévention du cancer du col de l'utérus lui-même. Des travaux sont en cours afin d'accélérer cette introduction, que ce soit en matière d'épidémiologie, de recherche clinique, d'économie de la santé, de politiques de vaccination, de leur acceptabilité et leur financement, et plus généralement dans celui de l'accès aux vaccins pour tous. L'industrie s'est engagée dans un partenariat avec les instances nationales et internationales pour faire en sorte que les pays les plus pauvres aient accès aux vaccins HPV. Si de nombreuses questions restent posées pour optimiser leur utilisation et intégrer de façon synergique vaccination, dépistage et traitement, les efforts et initiatives actuels devraient permettre dans un avenir proche l'introduction progressive de la vaccination HPV dans les pays en développement.

**MOTS-CLÉS** • Prévention. Cancer. Vaccin. Papillomavirus humain. Pays en développement.

### INTRODUCTION OF VACCINATION AGAINST HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN DEVELOPING COUNTRIES: UPDATE AND PERSPECTIVES

**ABSTRACT** • Cervical cancer and other diseases related to human papillomavirus (HPV) represent a global public health problem. Safe and effective vaccines are now available and already used in many industrialized countries. Immunization offers the best hope for protecting the population against a disease that is the second most deadly cancer in the developing world and the first most deadly in Africa. The World Health Organization currently recommends introduction of HVP vaccination in developing countries. Widespread vaccination could be beneficial in numerous domains other than primary prevention of cervical cancer. Efforts to overcome the numerous obstacles and speed up implementation of HVP vaccination programs are now underway in many areas ranging from related scientific issues such as epidemiology and clinical research to administrative concerns such as healthcare economics, vaccination guidelines, public acceptance, program funding, and universal access. Vaccine manufacturers have committed themselves to working in partnership with national and international organizations to ensure access to HPV vaccine for all countries regardless of economic level. Although numerous issues must be resolved to optimize the use of HPV vaccines and ensure synergistic integration of vaccination, screening and treatment, current initiatives and efforts should allow introduction of HPV vaccination in developing countries in a not too distant future.

**KEY WORDS** • Prevention. Cancer. Vaccine. Human papillomavirus. Developing countries.

Si le cancer du col de l'utérus est reconnu comme un problème de santé publique dans les pays industrialisés, c'est là qu'il est le mieux maîtrisé, tant par les progrès thérapeutiques que par les moyens de dépistage et de prévention des lésions précancéreuses. Mais quand on sait que plus de 90 % de ces cancers, dont une large proportion pourrait être prévenue par la vaccination contre le papillomavirus humain (HPV), surviennent dans les pays en développement (PED) qui n'ont pas accès aux moyens thérapeutiques et de prévention, on comprend pourquoi il est important d'introduire ces vaccins dans les pays les plus pauvres.

Comment accélérer cette introduction pour ne pas se trouver dans la situation des vaccins hépatite B, *Haemophilus influenzae* type b (Hib) ou encore pneumocoque, représente un défi important pour la communauté mondiale. Pour ce faire, il faut identifier et surmonter un bon nombre d'obstacles, mais aussi saisir les opportunités que représentent la mise en place de tels programmes de vaccination, au-delà de leur impact direct sur les maladies liées à l'HPV.

### Les maladies liées à HPV

C'est grâce aux travaux du récent Prix Nobel de Médecine Harald zur Hausen et aux études conduites par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) qu'on a montré que les virus HPV étaient la cause de certains cancers, en particulier, et de façon obligatoire, celui du col de l'utérus. HPV est un groupe de virus circulant communément dans la population et transmis par voie sexuelle. Il comporte un certain nombre de types à potentiel oncogène. Parmi ceux-ci, les types 16 et 18 sont en cause dans 65 à 75 % des cancers génitaux alors que les types 6 et 11 le sont dans 90 % des condylomes. Le cancer du col de l'utérus affecte de l'ordre de 1,4 million de femmes dans le monde avec 500 000 nouveau cas par an, causant plus de 270 000 décès, dont la grande majorité dans les PED. Il représente la première cause de mortalité par cancer dans ces pays. Sans intervention, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que ce chiffre pourrait atteindre un million de nouveaux cas par an en 2050. HPV est aussi responsable de 80 % des lésions dysplasiques et des cancers vaginaux, de 50 % des

• Correspondance : lhessel@spmsd.com

lésions dysplasiques et des cancers vulvaires, de 85 % des cancers anaux, 80 % des cancers du pénis et 90 % des condylomes génitaux. Il est aussi la cause de maladies plus rares mais invalidantes comme les papillomatoses respiratoires récurrentes de l'enfant ou certains cancers de la tête et du cou.

L'impact des maladies à HPV est considérable dans les pays les plus pauvres qui n'ont pas accès aux techniques de dépistage précoce. Touchant les femmes jeunes, leurs conséquences sont dramatiques aux plans sanitaires, économiques et sociaux. On estime qu'en Afrique, quand une mère meurt, sa famille a 55 % de risque accru de perdre un enfant de moins de 12 ans et que ceux-ci seront significativement à risque de ne pas être vaccinés ou de recevoir un complément vitaminique A.

### Les vaccins HPV

Depuis qu'on a mis en évidence le rôle d'HPV dans les maladies de la sphère génitale, plusieurs vaccins ont été mis au point et récemment introduits dans un grand nombre de pays industrialisés. Qu'ils protègent contre deux (16 et 18) ou quatre (16, 18, 6 et 11) types de virus, ils ont en commun une remarquable efficacité contre les lésions précancéreuses et une excellente tolérance. Le vaccin quadrivalent Gardasil® est maintenant enregistré dans plus d'une centaine de pays sur tous les continents, dont 19 des 72 pays les plus pauvres selon les critères de l'Alliance Mondiale pour la Vaccination, GAVI. Ce vaccin a obtenu le 26 mai 2009 son certificat de «pré-qualification» par l'OMS, qui signifie qu'il satisfait les critères de qualité, sécurité et efficacité pour être inclus dans des programmes de vaccination conduits par l'UNICEF et d'autres agences onusiennes.

S'agissant de la prévention primaire d'infections à transmission sexuelle, la cible privilégiée de la vaccination HPV est bien sûr les adolescentes avant le début de la vie sexuelle. Quand on sait que plus de la moitié de celles-ci vivent dans les pays les plus pauvres, on comprend l'importance que représente l'introduction de la vaccination HPV dans ces pays.

### L'introduction de la vaccination HPV dans les pays en développement

Traditionnellement, l'introduction de nouveaux vaccins dans les PED demande de nombreuses années. C'est le cas pour le vaccin contre l'hépatite B, mis sur le marché en 1982, et qui n'est encore utilisé que dans 50 % des PED, ou encore celui contre les infections à Hib, disponible depuis le début des années 90, mais utilisé dans à peine 10 % des pays les plus pauvres 15 ans plus tard.

Il est vrai que de nombreuses barrières font obstacle à cette introduction de nouveaux vaccins dans les PED, qu'elles soient liées aux décisions politiques, à leur mise en place ou à l'accès aux vaccins du fait de contraintes financières ou logistiques.

En ce qui concerne la vaccination HPV, on citera principalement :

- le manque de connaissance et d'information sur le lien entre HPV et cancer du col de la part des décideurs, des professionnels de santé et de la population elle-même ;
- la mauvaise connaissance de l'épidémiologie et du poids de ces maladies ;

- la difficulté de communiquer sur des sujets sensibles comme le cancer et/ou les infections à transmission sexuelle (IST) et l'acceptabilité socioculturelle (vaccins contre une IST ou crainte sur la fertilité) d'une prévention qui doit se faire chez des jeunes filles ;

- les conflits de priorités, en particulier avec d'autres problèmes majeurs de santé publique (VIH/SIDA, tuberculose, paludisme) ou l'introduction d'autres vaccins (rotavirus, pneumocoque), quand ce n'est pas simplement la faible priorité donnée à la santé des femmes dans ces pays ;

- le manque d'infrastructures pour la vaccination des adolescents et des services de soins pour cette population. En effet, si la délivrance des vaccins dans le cadre du programme élargi de vaccination (PEV) est maintenant bien établie, elle n'est pas nécessairement adaptée à celle de vaccins à administrer en 3 doses sur une période de 6 mois chez des adolescents ;

- la faible scolarisation des adolescentes rendant difficile la vaccination en milieu scolaire ;

- enfin le financement pérenne de programmes de vaccination dont le coût n'est plus comparable à ceux du PEV.

Pourtant l'OMS et la communauté internationale s'entendent pour reconnaître non seulement qu'il existe des moyens de surmonter ces obstacles, mais plus encore que l'introduction de la vaccination HPV dans les PED représente une série d'opportunités dans de nombreux domaines :

- c'est d'abord celle de reconnaître l'importance des problèmes liés au cancer et d'approcher de façon plus globale la prévention et la mise en place de programmes de dépistage chez les femmes plus âgées ;

- c'est aussi la possibilité de mettre en place de façon plus large des approches synergiques et intégrées sur des programmes de santé chez le grand enfant et l'adolescent dans le domaine de la vaccination (rappels vaccinaux, vaccin VIH), la prévention (cancer, paludisme), l'éducation sanitaire et le contrôle des naissances, certaines prises en charge thérapeutiques (helminthiases), le tout en ligne avec les objectifs de l'OMS et ceux de développement du millénaire ;

- c'est permettre une meilleure coordination de l'organisation de la logistique et du suivi de ces activités ;

- s'ajoute enfin la stimulation d'un partenariat international dans le domaine de la santé globale, en particulier sur les aspects du financement et d'accès aux vaccins.

### Situation actuelle

Elle peut s'analyser dans quatre domaines : l'attitude des autorités de santé nationales et internationales, les actions en cours sur le terrain, le financement des programmes de vaccination et la position des producteurs de vaccins.

#### Position des autorités internationales:

Il est remarquable de constater que les responsables des programmes de santé, en particulier l'OMS et les grandes agences internationales, se sont engagés très tôt, avant même les premiers enregistrements des vaccins, dans la problématique et les stratégies d'introduction du vaccin HPV dans les PED.

Dès 2005, l'OMS a constitué un groupe d'expert sur HPV chargé d'analyser les données scientifiques existantes pour permettre

*Introduction de la vaccination contre les papillomavirus humains dans les pays en développement : bilan et perspectives*

au SAGE, le Groupe Stratégique d'Experts chargé de conseiller le Directeur Général, d'émettre des recommandations en matière de vaccination. De même, depuis 2007, le comité d'experts sur la sécurité des vaccins (GACVS) analyse systématiquement les données de pharmacovigilance collectées depuis la mise sur le marché des vaccins. Ces travaux ont fait l'objet d'un rapport exhaustif remis en septembre 2008 (1) et débouché le 9 avril 2009 sur une prise de position de l'OMS (2) recommandant que la vaccination de routine des préadolescentes contre HPV soit mise en place au sein des programmes nationaux de vaccination dans la mesure où la prévention du cancer cervical est considérée comme une priorité sanitaire, que l'introduction du vaccin soit techniquement faisable et que son financement soit possible et pérenne. Des consultations dans les 6 régions de l'OMS se sont aussi tenues en 2007 et 2008 pour affiner ces recommandations et définir des modèles de processus décisionnels adaptés aux situations locales, c'est-à-dire intégrant ou non vaccination et dépistage, évaluant l'impact de la prévention en fonction de différentes populations-cibles etc. Il a ainsi été estimé qu'une couverture vaccinale de 70 % dans les 72 pays éligibles au programme GAVI préviendrait en 10 ans plus de 55 % des cas de cancers cervicaux, 3 millions de décès et 2 milliards de dollars en perte de productivité.

De fait, l'introduction de la vaccination HPV est parfaitement en ligne avec les stratégies internationales en matière de santé, telles que :

- la vision et la stratégie mondiale sur la vaccination (GIVS) de l'OMS/UNICEF qui est d'étendre les programmes de vaccination au-delà de la petite enfance ;
- le projet de classification des maladies à prévention vaccinale de l'OMS qui inclut le cancer du col dans les dix maladies hautement prioritaires, l'inscrivant ainsi dans la stratégie d'investissement de GAVI ;
- la stratégie de l'OMS sur la santé de la reproduction et la prévention et le contrôle des infections sexuellement transmissibles ;
- les objectifs de développement du millénaire de lutte contre les maladies favorisées par les inégalités socio-économiques, de promotion de l'égalité des sexes, la promotion du rôle des femmes et l'amélioration de la santé maternelle ;
- enfin, le Plan d'Action Mondial pour l'introduction des vaccins nouveaux ou sous-utilisés (NUVI) créé en 2008 par l'OMS en partenariat avec de nombreuses institutions et organisations non gouvernementales, qui propose des stratégies et évalue les activités à conduire pour permettre l'introduction de ces vaccins dans les PED.

La vaccination HPV est donc maintenant reconnue comme une priorité par l'OMS, mais aussi par le programme mondial d'action contre le cancer, l'Union Internationale Contre le Cancer (IUAG) et plus de 1200 organisations et personnalités mondiales.

### **Etudes d'interventions**

Mettre en place des programmes de vaccination suppose de maîtriser de nombreux aspects pratiques. Plusieurs programmes sont déjà en place sur le terrain. Le plus important, conduit par l'organisation PATH (Project for Appropriate Technology in Health), a pour but de tester les stratégies d'introduction du vaccin et d'évaluer la mise en place de nouvelles politiques de santé. Il s'agit en pratique de tester les modalités de mise en place d'une campagne de vaccination (fourniture des vaccins, information, promotion & communication, et adaptation des infrastructures) et de mesurer l'impact de la vaccination sur le terrain (taux de couverture vacci-

nale, faisabilité et acceptabilité). Réalisé en partenariat avec l'OMS, le CIRC, l'Université de Harvard et l'industrie, ce projet est conduit en Inde, au Pérou, en Ouganda et au Vietnam. Les premières observations permettent déjà de mieux comprendre la complexité socio-culturelle de l'introduction d'un tel vaccin. Elle doit prendre en compte les perspectives des adolescents, de leurs parents et de leur communauté de vie à travers une information et une communication appropriées, ainsi que des infrastructures sanitaires adaptées aux situations locales. Les observations montrent d'ores et déjà la bonne acceptabilité de la vaccination HPV à tous les niveaux, dès lors qu'une éducation et information adaptées ont été faites, que le programme est soutenu par des autorités de santé crédibles et qu'il a fait l'objet d'un financement public ou privé. Ces études permettront aussi d'identifier les meilleures stratégies pour obtenir une couverture vaccinale élevée en fonction des infrastructures existantes, la vaccination en milieu scolaire représentant l'approche la plus prometteuse.

### **Le financement des programmes de vaccination**

Assurer le financement des programmes de vaccination dans les PED et mobiliser les ressources nécessaires à la réalisation de ces programmes représentent un réel défi si l'on veut étendre largement la vaccination HPV dans les PED. Si les producteurs de vaccins se sont engagés à proposer le vaccin à prix coûtant, il est vraisemblable, compte tenu des coûts élevés de développement et de production de ces vaccins, qu'ils seront beaucoup plus chers que les vaccins classiques du PEV. Mais, au-delà du prix du vaccin, le coût de la vaccination sera aussi plus élevé du fait de la cible particulière du vaccin et des infrastructures nécessaires.

De façon générale, le financement des programmes de vaccination est à la charge des gouvernements. Dans les pays les plus pauvres où les budgets de santé n'excèdent pas quelques dollars par personne et par an, leur financement a traditionnellement été assuré soit par des programmes publics globaux, par exemple ceux pilotés par l'OMS ou l'UNICEF et financés par la Banque Mondiale, ou régionaux tel que le fond de roulement de l'Organisation de Santé Panaméricaine (PAHO), soit par des programmes humanitaires privés conduits par des organisations non gouvernementales (ONG).

Une évolution majeure est intervenue au cours de ces dernières années avec le développement de partenariats public-privés à large échelle qui ont conduit à la création d'organismes internationaux spécialisés dans la levée de fond et le financement d'initiatives sur le terrain. Le plus représentatif est l'Alliance GAVI, Alliance Mondiale pour la Vaccination, créée en 2000 sous l'impulsion de la Fondation Bill et Melinda Gates. Il s'agit d'un partenariat public-privé dédié à assurer l'égalité d'accès aux vaccins dans les pays les plus pauvres (actuellement 72 pays sont éligibles à ce type de financement). Elle agit essentiellement par l'intermédiaire de deux mécanismes innovants et complémentaires : un fond d'investissement garanti par les membres du G7, chargé de lever des fonds sur les marchés financiers (l'International Finance Facility for Immunisation, IFFIm), et des accords de fourniture anticipés (Advanced Market Commitment, AMC) visant à « solvabiliser » la demande pour créer des incitations au développement des vaccins tout en garantissant un système de prix différenciés et adapté à chaque marché.

En octobre 2008, l'Alliance GAVI a inclus le vaccin HPV sur sa liste de priorités. La récente recommandation de l'OMS, puis la pré-qualification du vaccin quadrivalent, représentent deux étapes qui devraient permettre d'envisager concrètement le financement

de programmes de vaccination. Néanmoins, la contribution de GAVI sera très vraisemblablement insuffisante sur le long terme et ne s'appliquera pas aux pays émergents à revenus intermédiaires. Des accords bilatéraux ou multilatéraux avec des pays donateurs ou la Banque Mondiale pourraient alors se mettre en place. L'engagement des producteurs de vaccins, allié à ces nouvelles approches globalisées de financement, devrait contribuer à faciliter l'introduction de la vaccination HPV dans les PED.

### Position de l'industrie

En effet, avec l'enregistrement quasi-mondial des vaccins HPV et la pré-qualification du vaccin quadrivalent, les producteurs de vaccins se sont engagés à faciliter l'accès aux vaccins HPV dans les PED. Au-delà de la fourniture de vaccins sous forme de donation et/ou à prix coûtant ou préférentiel en fonction du statut économiques des pays, plusieurs séries d'actions sont en place : tout d'abord, le partenariat avec les autorités nationales et internationales dans le cadre des études d'interventions. L'industrie contribue aussi à la mise en place sur le terrain, par exemple par des activités de formation, et à la pérennisation des programmes de vaccination. S'ajoute, dans le domaine de la recherche et du développement, la prise en compte de la spécificité des PED et de leurs besoins dans les activités de développement clinique et les stratégies d'enregistrements. Citons à titre d'exemple des études d'enregistrement en Afrique Sub-Saharienne, une étude d'efficacité et celle d'un schéma vaccinal en deux doses en Inde, des essais cliniques chez des sujets VIH positifs ou un essai d'efficacité chez les hommes adultes en Afrique du Sud.

### Perspectives

Au vu des initiatives en cours et des progrès déjà accomplis, le vaccin HPV a commencé à être utilisé dans plusieurs pays en développement et son utilisation peut devenir une réalité pour de nombreux autres dans un avenir proche. Si elle doit encore faire face à de nombreux obstacles, on sait non seulement que des solutions existent pour les surmonter, mais aussi que l'introduction de la vaccination HPV représente une opportunité dans beaucoup de domaines qui touchent à la santé des adolescents et des femmes, au-delà même de la prévention du cancer du col de l'utérus. Accélérer l'introduction de cette vaccination suppose une stratégie concertée, multifocale et impliquant de nombreux partenaires. Les principaux éléments de cette stratégie sont d'abord la poursuite des travaux de recherche pour prendre en compte les besoins spécifiques des populations des pays les plus pauvres. Il s'agit d'une part de mieux

connaître l'épidémiologie des maladies liées à HPV, et d'autre part d'optimiser l'utilisation des vaccins : schéma en deux doses, co-administration avec d'autres vaccins, durée de protection et besoins d'injections de rappel, études chez les sujets VIH positifs etc. Le second domaine critique est celui des politiques vaccinales tant pour ce qui touche aux processus décisionnels qu'à leur mise en place effective et leur adoption par les populations. La volonté affichée des responsables politiques doit s'appuyer sur l'appréciation de la valeur de cette vaccination et de son impact aux plans sanitaire et socio-économique, ainsi que sur l'adaptation des infrastructures permettant sa mise en place. Les études d'interventions en cours sont un élément-clé de ce dispositif. Le financement des programmes de vaccination est le troisième élément critique. On a vu que les industriels étaient prêts à appliquer des politiques de prix différentiels afin de faciliter l'accès aux vaccins dans les PED. En parallèle se mettent en place des mécanismes de financement dans le cadre de partenariat public-privé avec les gouvernements, les institutions internationales et des ONG qui devraient assurer la mise en place et la pérennité des programmes. Finalement, ces stratégies coordonnées devraient permettre d'intégrer de façon synergique préventions primaire et secondaire, diagnostic et traitement des lésions précancéreuses et des cancers afin de réduire globalement la mortalité et la morbidité de ces maladies comme l'on fait les pays industrialisés.

### Références

1. Human papillomavirus (HPV) vaccine background paper. September 2008 <http://www.who.int/immunization/documents/HPVVBGpaper05032009.pdf>
2. Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. *Wly Epidemiol Rec* 2009; 84 : 118-31.
3. Cervical cancer, human papillomavirus and (HPV) vaccines. Key points for policy-makers and health professionals. WHO 2008. [http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO\\_RHR\\_08.14\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_RHR_08.14_eng.pdf)
4. Preparing for the introduction of HPV vaccines: Policy and programme guidance for countries. WHO 2006. [http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_RHR\\_06.11\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_RHR_06.11_eng.pdf)
5. HPV Vaccine Adoption in Developing Countries: Cost and Financing issues. [http://www.rho.org/files/IAVI\\_PATH\\_HPV\\_financing\\_brief.pdf](http://www.rho.org/files/IAVI_PATH_HPV_financing_brief.pdf)
6. Human Papillomavirus and HPV vaccines. Technical information for policy-makers and health professionals. <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF07/866.pdf>
7. Global Plan of Action for New and Under-Utilized Vaccines Implementation: 2008-2011. 17 September 2008. [http://www.who.int/nuvi/NUVI\\_Plan\\_of\\_Action\\_%202008-2011%20December%202008.pdf](http://www.who.int/nuvi/NUVI_Plan_of_Action_%202008-2011%20December%202008.pdf)
8. Innovative Financing Mechanisms to Advance Global Health 2008. [http://www.iavi.org/Lists/IAVIPublications/attachments/1397/IAVI\\_](http://www.iavi.org/Lists/IAVIPublications/attachments/1397/IAVI_)
9. Making Cervical Cancer Vaccines Widely Available in Developing Countries: Cost and Financing Issues. December 2007. <http://hpv-vaccines.net/DisplayKnowledge.aspx?>