

Cours International Francophone de Vaccinologie 2014

Université de Bordeaux - École du Val-de-Grâce

Mémoire de DU Vaccinologie

La vaccination anti-HPV à Madagascar

Dr. Patricia RASOAMIHANTA

née 31 mars 1976

Date et lieu de soutenance : 23 octobre 2014, au Val-de-Grâce, Paris, France

REMERCIEMENTS :

Je tiens à remercier :

- l'ensemble des enseignants du DU de vaccinologie,
- Madame Murielle Estager, secrétaire du DU de vaccinologie,
- le Docteur Constance Razaiarimanga de l'OMS et particulièrement le Docteur Marius Rakotomanga, chef du service de vaccination du Ministère de la Santé de Madagascar sans qui la rédaction de ce mémoire n'aurait pas été possible,
- mon époux et mes enfants pour leur soutien et leur amour.

Table des matières

1. Introduction.....	7
2. Le cancer du col de l'utérus.....	7
3. Le papillomavirus humain.....	8
3.1. Présentation du papillomavirus humain.....	8
3.2. Le lien entre papillomavirus humain et cancer cervical.....	9
3.3. Les vaccins anti-HPV existants.....	13
3.3.1. Le vaccin quadrivalent.....	13
3.3.1.1. Présentation du vaccin quadrivalent.....	13
3.3.1.2. Composition qualitative et quantitative.....	14
3.3.1.3. Administration du vaccin quadrivalent.....	14
3.3.2. Le vaccin bivalent.....	15
3.3.2.1. Présentation du vaccin bivalent.....	15
3.3.2.2. Composition qualitative et quantitative.....	15
3.3.2.3. Administrations du vaccin bivalent.....	16
3.3.3. L'efficacité des vaccins.....	16
4. La situation à Madagascar.....	18
4.1. Présentation de Madagascar.....	18
4.1.1. Situation Géographique.....	18
4.1.2. Démographie.....	19
4.1.3. Santé.....	19
4.1.4. Sexualité.....	19
4.1.5. Le cancer du col à Madagascar.....	21
4.1.6. Le Papillomavirus humain à Madagascar.....	22
4.2. La lutte contre le cancer utérin et la vaccination anti-HPV à Madagascar :.....	23
4.2.1. Les objectifs du programme de démonstration de la vaccination anti-HPV à Madagascar.....	23
4.2.2. Zone d'intervention du programme de démonstration de la vaccination anti-HPV.....	23
4.2.3. Population cible.....	24
4.2.4. Type de vaccin.....	24
4.2.5. Mise en œuvre du programme.....	24
4.2.6. Résultats du programme de démonstration.....	25
4.2.6.1. Données du Ministère de la santé.....	25
4.2.7. Evaluation des coûts du programme de démonstration.....	27
5. Conclusion.....	28

LISTE DES ABREVIATIONS :

ADN :	acide désoxyribonucléique
AIN :	néoplasie intraépithéliale anale (en anglais <i>anal intraepithelial neoplasia</i>)
AIS :	adénocarcinomes in situ
CM2 :	cours moyen 2
GCT :	Groupe Consultatif Technique
CIN :	néoplasie intraépithéliale cervicale (en anglais <i>cervical intraepithelial neoplasia</i>)
HJRA :	Hôpital Joseph-Ravoahangy-Andrianavalona
HPV :	papillomavirus humain ou virus du papillome humain (en anglais <i>human papillomavirus</i>)
INSTAT :	Institut National de la Statistique
IPM :	Institut Pasteur de Madagascar
IST :	infection sexuellement transmissible
IVA :	inspection visuelle à l'acide acétique
km :	kilomètre
km ² :	kilomètre carré
ml :	millilitre
nm :	nanomètre
OIF :	Organisation internationale de la Francophonie
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
UA :	Union Africaine
USD :	dollar américain (en anglais <i>United States dollar</i>)
PCR :	polymerase chain reaction
PIB :	produit intérieur brut
RGPH :	Recensement Général de la Population et de l'Habitat
SADEC :	South African DEvelopment Community

LISTE DES TABLEAUX :

- Tableau 1** : Données administratives concernant la vaccination anti-HPV dans le district de Soavinandriana.....p26
- Tableau 2** : Données administratives concernant la vaccination anti-HPV dans le district de Toamasina.....p26
- Tableau 3** : Statut vaccinal des filles scolarisées en CM2 et des filles non scolarisées âgées de 10 ans dans les districts d'intervention du programme de démonstration de la vaccination anti-HPV à Madagascar.....p27

LISTE DES FIGURES :

Figure. 1 : Taux de survie à 5 ans au cancer cervical utérin en fonction du PIB par habitant.....	p8
Figure. 2 : Papillomavirus humain	p8
Figure 3 : Schéma de progression des lésions cervicales liées à l'infection à HPV.....	p10
Figure 4 : Schéma de progression de l'infection à HPV	p11
Figure 5 : Les programmes de vaccination anti-HPV dans le monde (Février 2014).....	p13
Figure 6 : Carte de Madagascar.....	p18
Figure 7 : âge au premier rapport sexuel pour les femmes et les hommes à Madagascar (Enquête Nationale Démographique et de Santé 2008-2009, INSTAT).....	p20
Figure 8 : Zone d'intervention du programme de démonstration de la vaccination anti-HPV à Madagascar.....	p24

1. Introduction

Ce mémoire a pour objet la vaccination anti-papillomavirus humain pour la prévention du cancer cervical utérin à Madagascar.

Dans un premier temps nous allons parler du cancer cervical, du papillomavirus humain et du lien de causalité entre les deux. Puis, après avoir présenté la situation à Madagascar en termes de prévalence du papillomavirus humain et du cancer cervical nous étudierons les efforts actuellement entrepris pour introduire un programme de vaccination anti-papillomavirus humain dans ce pays.

2. Le cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus, également appelé cancer cervical utérin ou plus simplement cancer cervical ou cancer utérin, est le deuxième cancer le plus répandu chez la femme dans le monde avec environ 500,000 nouveaux cas diagnostiqués et 250 000 morts par an. Dans les pays développés, l'incidence des cancers du col utérin varie entre 2,5 et 4 sur 100 000, tandis que dans les pays en développement celle ci est nettement plus élevée de l'ordre de 13,6 pour 100 000 femmes. **(12, 18)** Ainsi, le cancer du col de l'utérus est responsable de 452 000 nouveaux cas par an dans les pays en développement et de 241 000 morts. C'est donc une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les femmes dans les pays en développement, particulièrement en Afrique. **(12, 4)**

La majorité des cancers en Afrique subsaharienne sont détectés à un stade avancé. Cette détection tardive, due principalement à un manque de services de prévention et d'information au sujet du cancer cervical, est associée avec des taux de survie faibles après chirurgie ou radiothérapie. **(12)**

Pour le cancer de l'utérus, comme d'ailleurs pour la plupart des autres cancers, il existe une corrélation très claire entre le taux de survie à 5 ans et le produit intérieur brut par habitant (PIB). Ce taux de survie étant beaucoup plus faible dans les pays à faible PIB. **(4)**

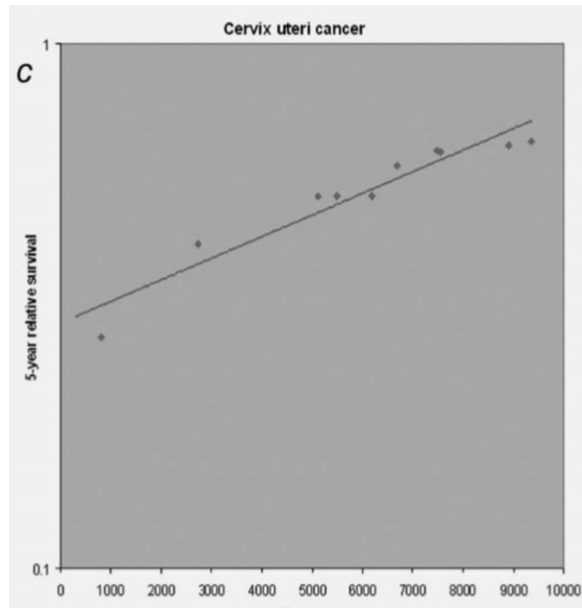


Figure. 1 : taux de survie à 5 ans au cancer cervical utérin en fonction du PIB par habitant

3. Le papillomavirus humain

3.1.Présentation du papillomavirus humain

Les papillomavirus humains (en anglais *human papillomavirus* ou HPV) appartiennent à la famille de *Papillomaviridae* . Ce sont des virus à ADN qui sont classés selon leur séquence nucléotidique génomique.

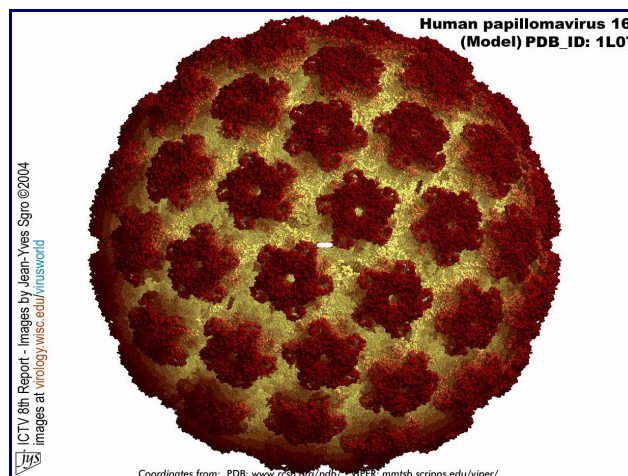


Figure. 2 : Papillomavirus humain (source : virology.wisc.edu:virusworld)

Plus de 100 types de HPV sont identifiés. Ce sont des virus nus, ayant une capsidie isocaédrique à symétrie cubique de 55 nm de diamètre avec 72 capsomères (Figure 2). Leur génome est une molécule d'ADN bicaténaire circulaire, super-enroulée composée de 8000 paires de bases.

Une région précoce E (*Early*) du génome viral encode les protéines régulatrices. Une région tardive L (*Late*) est responsable de la synthèse des protéines capsidiques. (2)

Le HPV est l'infection sexuellement transmissible (IST) la plus commune. Les femmes sont plus à risque de contracter le HPV au début de leur vie sexuelle. Le pic de prévalence de l'infection est observé entre 20 et 25 ans et la prévalence descend considérablement après 30 ans, car la plupart des femmes infectées éliminent l'infection en raison de l'immunité naturelle. Plus de 90 pour cent des femmes immunocompétentes éliminent l'infection à HPV 16 dans les 5 ans sans aucun traitement (19)

3.2.Le lien entre papillomavirus humain et cancer cervical

Les Papillomavirus humains jouent un rôle important dans le développement du cancer cervical. En l'état actuel des connaissances scientifiques, le rôle causal des infections persistantes à HPV dans le développement de cancer cervical et de ses précurseurs a été prouvé au delà de tout doute raisonnable. Un grand nombre d'études sur l'homme excluant le biais, le hasard ont été conduites. Les preuves disponibles à ce jour sont probantes au vu des critères de causalité établis et reconnus par la communauté scientifique. L'association du HPV avec le cancer cervical est la première cause nécessaire de cancer humain jamais décrite.(1).

Le papillomavirus infecte les kératinocytes basaux à travers des micro-abrasions présents dans l'épithélium cervical. S'il existe une infection persistante, le génome viral se fait intégrer au génome de l'hôte qui sur-exprime deux onco-protéines, E6 et E7. Les protéines E6 dégradent les gènes p53 entraînant une instabilité génétique et l'accumulation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) muté qui déclenche la multiplication cellulaire incontrôlée. (2)

La protéine E7 dégrade la forme active de la protéine du rétinoblastome conduisant à la progression de la cellule dans la phase S du cycle cellulaire à la réplication cellulaire non régulée ultérieure. La prolifération cellulaire non régulée dans l'épithélium affecté conduit ainsi au développement de la néoplasie cervicale.

Le risque de développer un carcinome épidermoïde de col de l'utérus est 435 fois plus élevé si une personne est infectée par le HPV 16 et 248 fois plus élevé si une personne est infectée par le HPV 18, par rapport à une personne non infectée (14).

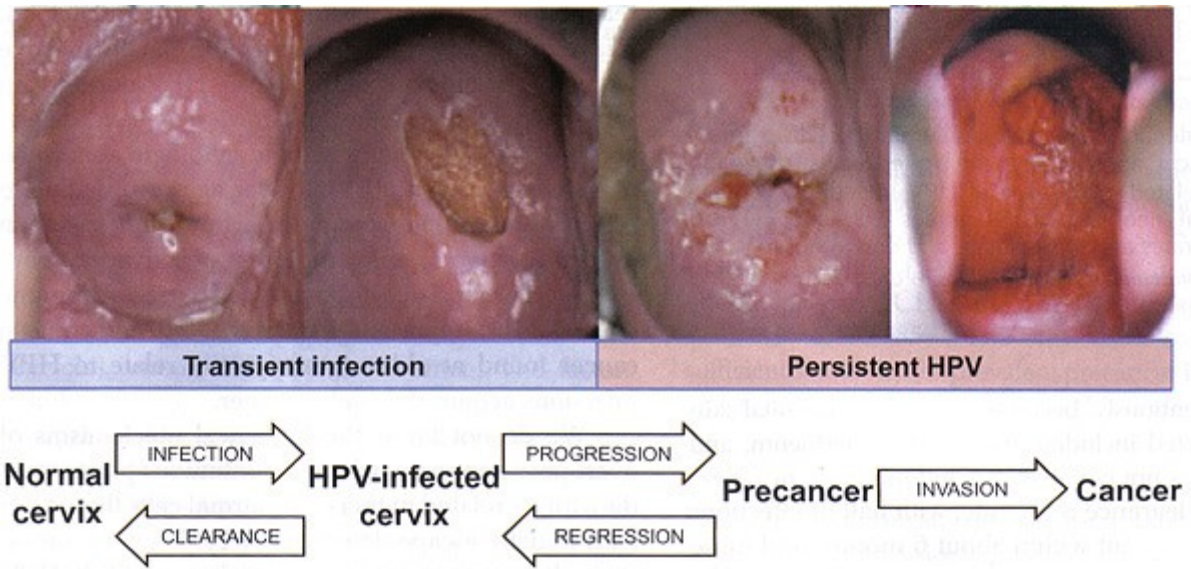


Figure 3 : Schéma de progression des lésions cervicales liées à l'infection à HPV
 (source : <http://www.womenshealthsection.com>)

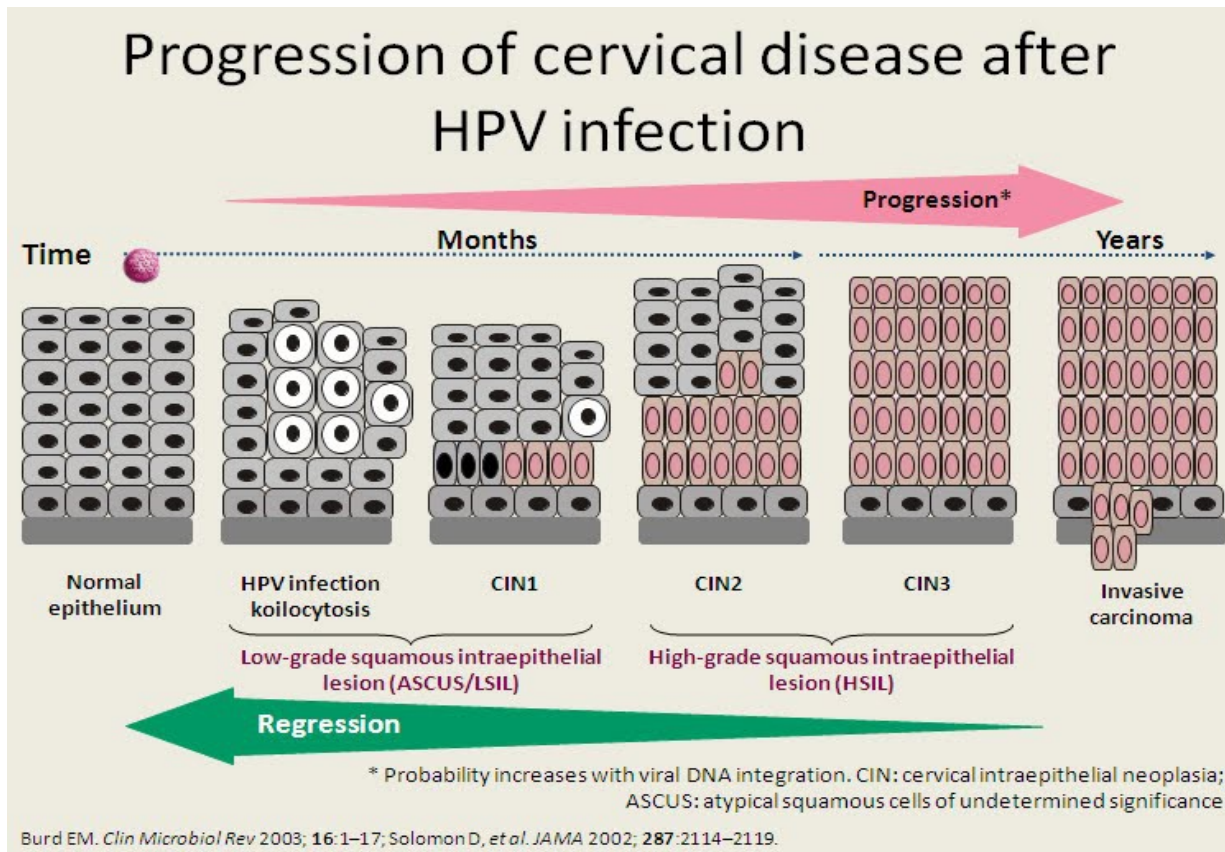


Figure 4 : schéma de progression de l'infection à HPV (d'après Burd EM. *Clin Microbiol Rev* 2003 et Solomon D. *et al. JAMA* 2002)

Sur les plus de 30 types de HPV connus pour infecter les organes génitaux, le type 16 du HPV (HPV-16) est plus couramment lié au cancer, car il est présent dans 50% des cancers du col de l'utérus et des néoplasies intra-épithéliales de haut grade du col de l'utérus et dans 25% des néoplasies intra-épithéliales cervicales de faible grade. **(10)**

Les HPV 16 et 18, les deux types évitables par la vaccination, montrent un plus grand risque de progression des lésions que les autres types de HPV. **(12)**

Pris ensemble, ils sont estimés responsables d'environ 70% des cancers du col de l'utérus et de 75 à 80% des cancers de l'anus; de 80% des adénocarcinomes in situ (AIS) ; de 45 à 70 % des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3) ; de 25% des dysplasies de bas grade du col de l'utérus (CIN 1) ; d'environ 70% des dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3) et du vagin (VaIN 2/3), et de 80% des dysplasies de haut grade de l'anus (néoplasies anales intraépithéliales de haut grade, AIN 2/3), liées aux HPV.

Les HPV de types 6 et 11 sont responsables d'environ 90% des verrues génitales et de 10 % des

dysplasies de bas grade du col de l'utérus (CIN 1). Les CIN 3 et AIS ont été reconnus comme étant les précurseurs immédiats du cancer invasif du col de l'utérus. (source : <http://www.ema.europa.eu>)

Mais les HPV 16 et 18 ne sont pas les seuls types à entraîner des cancers cervicaux, les HPV de type 16, 18, 31, 35, 49, 45, 51, 52 et 58 sont généralement considérés comme à haut risque. D'après Munuz *et al.* (2003) les types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, et 82 devraient être considérés comme carcinogènes ou à haut risque, et les types 26, 53, et 66 devraient être considérés comme probablement carcinogènes. **(14)**

Cette relation de causalité à amené l'OMS à recommander en 2007 que la vaccination contre le HPV doit être considérée comme faisant partie de la lutte intégrée contre le cancer du col utérin grâce à des stratégies efficaces, abordables et équitables. **(10)**

En février 2014, le vaccin fait désormais partie des programmes de vaccination nationaux de 66 pays qui incluent presque tous les pays d'Amérique du Nord, d'Amérique Latine et d'Europe de l'Ouest, quelques pays d'Asie mais seulement 3 pays en Afrique subsaharienne : l'Ouganda, le Rwanda et l'Afrique du Sud. (source : www.cervicalcanceraction.org/comments/comments3.php)

Des programmes de vaccination pilotes existent dans quarante et un autres pays, au nombre desquels Madagascar.



National programs

American Samoa	Fiji	Malaysia	San Marino
Argentina	France	Marshall Islands	Seychelles
Australia	French Polynesia	Mexico	Singapore
Austria	Germany	Micronesia	Slovenia
Belgium	Greece	Netherlands	South Africa
Bermuda	Guam	New Caledonia	Spain
Bhutan	Guyana	New Zealand	Suriname
Brazil	Iceland	Niue	Sweden
Brunei	Ireland	Northern Marianas	Switzerland
Bulgaria	Israel	Norway	Trinidad and Tobago
Canada	Italy	Palau	Uganda
Cayman Islands	Japan	Panama	United Kingdom
Chile	Latvia	Paraguay	United States
Colombia	Lesotho	Peru	Uruguay
Cook Islands	Libya	Portugal	Uzbekistan
Czech Republic	Luxembourg	Romania	
Denmark	Macedonia	Rwanda	

Pilot programs

Benin	Kiribati	Sierra Leone
Bolivia	Lao PDR	Solomon Islands
Botswana	Liberia	Tanzania
Burundi	Madagascar	Thailand
Cambodia	Malawi	Togo
Cameroon	Mali	Vietnam
Costa Rica	Moldova	Zambia
Cote d'Ivoire	Mongolia	Zimbabwe
Gambia	Mozambique	
Georgia	Nepal	
Ghana	Niger	
Haiti	Nigeria	
Honduras	Papua New Guinea	
India	Philippines	
Indonesia	Senegal	
Kenya		

Figure 5: Les programmes de vaccination anti-HPV dans le monde, Février 2014 (source : www.cervicalcanceraction.org/comments/comments3.php)

3.3. Les vaccins anti-HPV existants

A l'heure actuelle 2 types de vaccins sont commercialisés : un vaccin quadrivalent dirigé contre les types 6, 11, 16 et 18 et un vaccin bivalent dirigé contre les types 16 et 18.

3.3.1. Le vaccin quadrivalent

3.3.1.1. Présentation du vaccin quadrivalent

Le Gardasil® est commercialisé par la firme Merck & Co. aux États-Unis et par la JV Sanofi Pasteur MSD en Europe.

C'est un vaccin adjuvé quadrivalent sous forme injectable, qui protège contre les Papillomavirus

humain de génotypes 16 et 18, ainsi que pour la prévention des verrues génitales (appelés aussi condylomes acuminés) dues aux types HPV 6 et 11.

La substance active pour déclencher la réponse immunitaire est adsorbée sur une dose de 225 microgrammes de sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (comme adjuvant) (source : <http://www.ema.europa.eu/ema/>)

3.3.1.2.Composition qualitative et quantitative

1 dose (0,5 ml) contient environ :

- Protéine L1 de Papillomavirus Humain1 de type 6, 20 microgrammes
- Protéine L1 de Papillomavirus Humain1 de type 11, 40 microgrammes
- Protéine L1 de Papillomavirus Humain1 de type 16, 40 microgrammes
- Protéine L1 de Papillomavirus Humain1 de type 18, 20 microgrammes

(source : <https://cve.mesvaccins.net/>)

3.3.1.3.Administration du vaccin quadrivalent

➔ Sujets âgés de 9 à 13 ans inclus :

Gardasil® peut être administré selon un schéma en 2 doses (0,5 ml à 0, 6 mois)

Si la deuxième dose de vaccin est administrée moins de 6 mois après la première dose, une troisième dose devra toujours être administrée.

Gardasil® peut également être administré selon un schéma en 3 doses (0,5 ml à 0, 2, 6 mois).

La deuxième dose doit être administrée au moins un mois après la première dose, et la troisième dose doit être administrée au moins 3 mois après la deuxième dose. Les trois doses doivent être administrées en moins d'un an.

➔ Sujets âgés de 14 ans et plus

Gardasil® doit être administré selon un schéma en 3 doses (0,5 ml à 0, 2, 6 mois).

La deuxième dose doit être administrée au moins un mois après la première dose, et la troisième

dose doit être administrée au moins 3 mois après la deuxième dose. Les trois doses doivent être administrées en moins d'un an.

➔ Population pédiatrique

L'efficacité et la tolérance de Gardasil® n'ont pas été évaluées chez les enfants de moins de 9 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Il est recommandé aux sujets qui ont reçu une première dose de Gardasil® de terminer le schéma de vaccination avec Gardasil®

La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie.

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire et doit être injecté de préférence dans la région deltoïdienne de la partie supérieure du bras ou dans la région antérolatérale supérieure de la cuisse.

Gardasil® ne doit pas être injecté par voie intravasculaire. Les administrations sous-cutanée et intradermique n'ont pas été évaluées. Ces modes d'administration ne sont pas recommandés (source : site internet de l'*European Medicines Agency* <http://www.ema.europa.eu/ema/>).

3.3.2. Le vaccin bivalent

3.3.2.1. Présentation du vaccin bivalent

Le Cervarix® produit par la firme GlaxoSmithKline (GSK) est un vaccin bivalent sous forme injectable avec adjuvant adsorbé qui protège contre les Papillomavirus humain de génotypes 16 et 18.

3.3.2.2. Composition qualitative et quantitative

Chaque dose (0,5 ml) contient environ:

- Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 16 (1)(2)(3) 20 microgrammes
- Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 18 (1)(2)(3) 20 microgrammes
- Excipients : chlorure de sodium, phosphate monosodique dihydraté, eau ppi.

- (1) Avec adjuvant AS04 contenant du 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL) 50 µg.
 - (2) Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté Al(OH)₃ : 0,5 mg Al₃₊ au total.
 - (3) Protéine L1 sous forme de pseudo particules virales non infectieuses produites par la technique de l'ADN recombinant avec un système d'expression utilisant le Baculovirus et les cellules Hi-5 Rix4446 dérivées de Trichoplusia ni.
- (source : <https://www.mesvaccins.net/>)

Il est indiqué uniquement chez les jeunes filles âgées de 9 à 14 ans révolus

3.3.2.3.Administrations du vaccin bivalent

➔ de 9 à 14 ans inclus,

le schéma vaccinal est de deux doses de 0,5 ml. Chacune doit être administrée à 6 mois d'intervalle, avec la possibilité d'administrer la seconde dose entre 5 et 7 mois après la 1ère dose.

➔ Pour les adolescentes âgées de 15 ans et plus

le schéma vaccinal standard est de trois doses de 0,5 ml administrées à 0,1 et 6 mois, avec la possibilité d'administrer la seconde dose entre 1 mois et 2,5 mois après la 1ère dose et la 3ème dose entre 5 et 12 mois après la 1ère dose.

Il est important de noter, quel que soit l'âge, que si la seconde dose de vaccin est administrée avant le cinquième mois suivant la 1ère dose, une 3ème dose doit toujours être administrée.

La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie.

Il est recommandé aux sujets qui ont reçu une première dose de Cervarix® de terminer le schéma de vaccination en 3 doses avec Cervarix® (source : <https://www.mesvaccins.net/>).

3.3.3. L'efficacité des vaccins

Les États-Unis ont introduit un programme de vaccination national à la fin de l'année 2006 pour

toutes les jeunes femmes âgées de 11 ou 12 ans (avec un rattrapage recommandé pour celles âgées de 13 à 26 ans). La comparaison des données de prévalence des infections à HPV (collectées pendant les enquêtes d'examen nationale sur la santé et la nutrition) entre la période 2003-2006 (avant l'introduction de programme de vaccination fin 2006) et la période 2007-2010 a montré que parmi les filles âgées de 14 à 19 ans, la prévalence des infections à HPV 16 et 18 avait diminué de 11,5% en 2003-2006 à 5,1% en 2007-2010 soit une diminution de 56%. Parmi les autres classes d'âge, la prévalence n'était pas significativement différente entre les 2 périodes. **(13)**

Le vaccin HPV quadrivalent a une haute efficacité pour la prévention des infections persistantes liées aux HPV 6, 11, 16, 18; des néoplasies intraépithéliales cervicales liées aux HPV 6, 11, 16, 18; des néoplasies intraépithéliales cervicales de grade 2/3 et des lésions génitales externes. **(11)**

Une étude randomisée en double aveugle impliquant 5455 femmes âgées de 16 à 24 ans (dont 2723 ont reçu 3 doses de vaccin et 2732 un placebo en 3 doses), suivies pendant 3 ans après administration de la première dose, a montré que la vaccination a réduit le taux de toutes les lésions péri-anales vaginales ou vulvaires de 34% quelque soit le type de HPV causatif. La vaccination a également réduit de 20% le taux de lésion cervicales quelque soit le HPV causatif. **(5)**

Plusieurs études ont également montré l'efficacité du vaccin bivalent. Harper et al. (2006) ont montré que plus de 90 % de séropositivité pour les anticorps HPV 16-18 étaient maintenues 4,5 ans après la vaccination. Ils ont également montré que les vaccins étaient significativement efficaces (à 96,9%) contre les infections à HPV 16 et 18 ; contre les infections persistantes d'au moins 6 mois à 94,3%; et à 100% contre les infections persistantes d'au moins 12 mois. L'efficacité du vaccin est de 100% contre les néoplasies intra-épithéliales cervicales. Ils ont également noté une protection contre les infections à HPV 45 et 31. **(7)**

Une autre étude menée par GSK pour tester sur 776 femmes des vaccins bivalent à HPV 16-18 adjuvanté AS04 a mis en évidence une efficacité de 95,3% contre l'infection à HPV 16 et 18 au bout de 6,4 années et de 100% contre les infections persistantes de 12 mois.

L'efficacité du vaccin contre les néoplasies intraépithéliales cervicales de grade 2 et plus était de 100% pour les lésions associées à HPV 16 - 18 et de 71,9% pour toutes les lésions indépendamment du type d'ADN d'HPV. **(6)**

4. La situation à Madagascar

4.1. Présentation de Madagascar

4.1.1. Situation Géographique

Madagascar est un pays et une île de l'Océan Indien située au Sud Est de l'Afrique à Environ 400 kilomètres des côtes du Mozambique, on l'appelle parfois la Grande-Île.

Située entre 11° 57' et 25° 30' de latitude sud et entre 43° 14' et 50° 27' de longitude est, à cheval sur le Tropique du Capricorne, Madagascar se trouve dans l'hémisphère Sud, dans le sud-ouest de l'Océan Indien, séparé de la côte sud-est de l'Afrique par le canal de Mozambique, à 350 km des côtes sud-est de l'Afrique. (9)

Avec ses 596 790 km² de superficie, Madagascar est la quatrième île du monde. Elle s'étend sur une longueur de 1 500 kilomètres entre le Cap Sainte- Marie au sud et le cap d'Ambre à l'extrême nord, et sur près de 500 kilomètres dans sa plus grande largeur. Elle possède plus de 5 000 kilomètres de côtes baignées, à l'ouest, par le canal de Mozambique et, à l'est, par l'Océan Indien avec de nombreuses petites îles.



Figure 6 : carte de Madagascar

Madagascar est membre de l'Organisation Internationale de la Francophonie (OIF) de l'Union Africaine (UA) et de la SADEC (*Southern African Development Community* ou Communauté de développement d'Afrique Australe).

4.1.2. Démographie

Le dernier Recensement Général de la Population et de l'Habitat de 1993 a dénombré 12 238 914 habitants dont 50,3 % de sexe féminin et 49,7 % de sexe masculin. La population actuelle est estimée à près de 23 millions d'habitants et 42% a moins de 15ans . La population malgache est donc très jeune (par comparaison, les moins de 15 ans en France ne représentent que 18% de la population) (**source : Organisation Mondiale de la Santé**).

83% des malgaches vivent en milieu rural.

Le Produit intérieur brut est de 6 080 765 069 USD et le produit intérieur brut par habitant de seulement 471 USD (à titre de comparaison, il est de 41 421 USD par habitant en France) et 92,6% de la population Malgache vit avec moins de 2 dollars par jour (**source : Banque Mondiale**)

4.1.3. Santé

En termes de santé, le pays manque cruellement d'infrastructure, de personnels de santé et de moyens, les dépenses de santé ne représentent que 4,1% du PIB contre 11,7% en France (**source : Banque Mondiale**) et le nombre de médecin est estimé à seulement 1,6 pour 10 000 habitants contre 34,5 en France (**source : Organisation Mondiale de la Santé**).

Ce manque de moyens se reflète dans les statistiques de santé : le taux de mortalité maternelle est de 440 pour 100,000 naissances, le taux de mortalité infantile à la naissance de 41‰ et le taux de mortalité avant 5 ans de 58‰ (contre respectivement 12, 3 et 4 en France) (**source : Banque Mondiale**)

4.1.4. Sexualité

L'âge médian du premier rapport sexuel est de 16,9 ans pour les hommes et de 16,5 pour les femmes. Les jeunes ruraux ont une sexualité légèrement plus précoce car l'âge médian du premier rapport sexuel est de 16,6 ans pour les hommes et de 16,1 pour les femmes en milieu rural.

La précocité des relations sexuelles semble aussi corrélée avec le niveau d'étude. L'âge médian du premier rapport étant de 15,9 ans pour les filles et 16,6 pour les garçons n'ayant peu ou pas d'éducation contre 17,8 ans pour ceux et celles ayant atteint le niveau secondaire. 39% des jeunes hommes et 26% des jeunes femmes déclarent avoir eu 2 partenaires sexuels ou plus dans les 12 mois suivants leur premier rapport sexuel.

L'âge des premiers rapports sexuels précoces (AFSI) et la grossesse précoce ont été identifiés comme facteurs de risque du cancer invasif du col dans les pays en développement (3)

Seulement 11% des jeunes hommes et 9% des jeunes femmes déclarent avoir utilisé un préservatif lors de leur premier rapport sexuel. Là encore, on constate une différence significative entre jeunes ruraux et urbains: seulement 6,8% des hommes et 5,6% des femmes vivant en milieu rural déclarant une utilisation de préservatif lors de leur premier rapport. Seulement 26% des jeunes hommes ruraux et 20,8% des jeunes femmes rurales déclarent avoir utilisé un préservatif au moins une fois dans leur vie (contre respectivement 44,9% et 40,2% des jeunes urbains). (3)

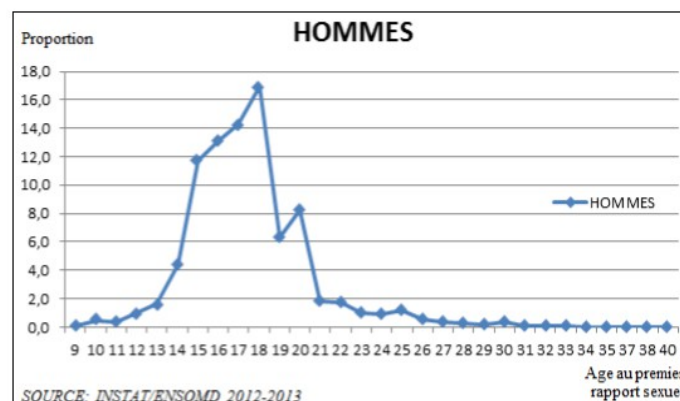
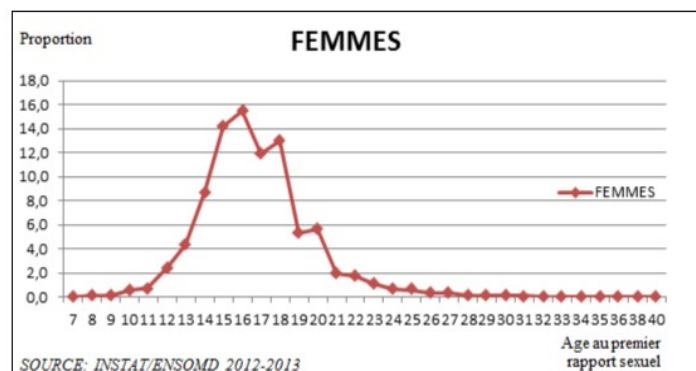


Figure 7: âge au premier rapport sexuel pour les femmes et les hommes à Madagascar (Enquête Démographique et de Santé 2008-2009, INSTAT)

4.1.5. Le cancer du col à Madagascar

Peu d'études existent sur la prévalence du cancer cervical à Madagascar. Hasiniatsy *et al.* ont décrit les situations épidémiologiques de ce cancer dans le service oncologie de l'hôpital Joseph-Ravoahangy-Andrianavalona (HJRA) pour les années 1996 et 2006. D'après cette étude, le cancer du col utérin constitue le deuxième cancer gynécologique après le cancer du sein avec un taux ayant passé de 17,7 à 18,67 % de 1996 à 2006. Le nombre de cas de cancer du col utérin a passé de 34 à 96 en l'espace de dix ans. La tranche d'âge la plus concernée en 1996 est celle comprise entre 36 et 45 ans; pour l'année 2006, la catégorie d'âge la plus touchée est celle comprise entre 46 et 55 ans. Le pourcentage des personnes âgées de plus de 65 ans est passé de 2,94 % en 1996 à 7,29 % en 2006. Le cancer du col utérin est en croissance continue dans le service oncologie et concerne toute la population de l'île qui commence à venir en consultation dans le seul service spécialisé. (8)

Une étude rétrospective sur la fréquence du cancer cervical a été effectuée sur 23 908 prélèvements adressés à l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) pour des examens anatomopathologiques ainsi que 12 605 frottis cervicaux adressés à l'IPM pour des examens cytologiques entre 1992 et 2002.

A l'examen anatomopathologique, 4 136 cas de cancer ont été diagnostiqués chez des femmes dont 687 cas de cancers de l'utérus (26,2%). Les trois quarts des cas de cancer du col étaient invasifs et l'âge médian des patientes de 48,2 ans au moment du diagnostic).

A l'examen cytologique, 74 cas de cancers invasifs du col ont été détectés (la plupart d'entre eux n'avait pas de confirmation histologique). En outre, 274 cas de lésions pré-cancéreuses du col ont été diagnostiqués sur la même période (diagnostic cytologique pour la majorité des lésions). Les auteurs de cette étude proposaient la mise en place d'un programme de détection des lésions pré-cancéreuses à l'échelle nationale. (16)

Il n'existe pas, à notre connaissance de statistiques sur la prévalence du cancer du col de l'utérus au niveau national dans la Grande Île.

4.1.6. Le Papillomavirus humain à Madagascar

Très peu d'études ont été conduites afin d'évaluer la prévalence du HPV à Madagascar. À notre connaissance seule une étude portant sur 90 travailleuses du sexe à Antananarivo et une étude portant sur 1712 femmes à Fianarantsoa ont été réalisées.

Lors de l'étude effectuée auprès des travailleuses du sexe : la prévalence et la distribution de type HPV ont été estimées chez 90 femmes de 18 à 58 ans à Antananarivo. Des échantillons des cellules cervicales exfoliées ont été collectés pour des examens cytologiques conventionnels et des tests ADN d'HPV par PCR.

La prévalence de HPV dans échantillons de cellule cervicale exfolié était de 36,7% et les types de HPV les plus communs étaient HPV 52 (11,1%), HPV 31 et 39 (5,6% chacun) et HPV 16 à 83 (3,3% chacun). La prévalence des lésions intraépithéliale squameuses de faible grade était de 3,3% et celle des cellules squameuses atypiques de 18,9%. Aucune liaison de haut grade n'a été trouvée.

Bien qu'il n'y ait pas de relation précise, la prévalence de HPV était plus élevée chez les femmes rapportant un âge plus jeune lors de la première relation sexuelle, une utilisation de contraceptif, un antécédent de lésion cervicale et pas antécédent d'utilisation de préservatif.

La prévalence de HPV et des lésions cervicales parmi les travailleuse du sexe à Madagascar semble donc plus élevée que parmi les populations de travailleuses du sexe d'autres pays africains ayant une prévalence d'infection HIV plus importante dans la population. **(20)**

Lors de l'étude menées à Fianarantsoa, 1712 échantillons cervicaux ont été analysés par PCR, 43 (2,51%) et 39 (2,27%) spécimens étaient positifs au HPV en utilisant respectivement les méthodologies MY09/MY11 primers et GP5+/GP6+ primers. les 39 échantillons positifs par GP étaient tous positifs par MY.

Sur les 43 spécimens positifs 22 cas (51,16%) étaient HPV 16 et 15 cas (34,88%) HPV 18 et le reste étaient d'autres types.

Sur les 37 cas infectés par les HPV 16 et 18, 25 (67,56%) avaient 45 ans plus et 12 avait entre 30 et 44 ans. **(17)**

4.2.La lutte contre le cancer utérin et la vaccination anti-HPV à Madagascar :

L'État Malgache a établi une Politique Nationale de Lutte contre le Cancer et un plan stratégique qui ont priorisé la lutte contre le cancer du col utérin. Toutefois, le volet «prise en charge du cancer du col utérin» se heurte à de nombreuses contraintes en raison de la difficulté d'accès aux soins dans le pays, majoré par la non disponibilité de la radiothérapie, sauf dans les grandes villes. Le volet prévention a débuté par la mise en place du dépistage de masse par la méthode d'inspection visuelle à l'acide acétique (IVA) couplée au traitement des lésions précancéreuses par cryothérapie. La prévention primaire par l'introduction du vaccin anti-HPV est prise en compte dans la Politique Nationale et un programme pilote de démonstration du vaccin anti-HPV est actuellement mis en place par le Ministère de la Santé et l'OMS avec le soutien financier de GAVI.

4.2.1. Les objectifs du programme de démonstration de la vaccination anti-HPV à Madagascar

Le principal objectif du programme de démonstration du vaccin anti-HPV est de permettre au pays d'évaluer par la pratique, les stratégies possibles d'administration du vaccin anti-HPV en termes de couverture, de faisabilité, d'acceptabilité et de coûts, et de recueillir des informations pour éclairer la prise de décision quant à l'introduction d'un programme national de vaccination .

L'objectif secondaire est de permettre aux pays d'appréhender les liens possibles avec des interventions de santé à l'intention des adolescents et de renforcer les efforts de prévention et de lutte contre le cancer du col de l'utérus ;

4.2.2. Zone d'intervention du programme de démonstration de la vaccination anti-HPV

Deux districts ont été identifiés:

- ✓ le District de Toamasina 1 (district urbain et ayant des Pairs éducateurs)
- ✓ le District de Soavinandriana (district rural, n'ayant pas de Pairs éducateurs)



Figure 8: Zone d'intervention du programme de démonstration de la vaccination anti-HPV à Madagascar

4.2.3. Population cible

La population cible définie est les jeunes filles scolarisées en CM2 ainsi que les jeunes filles non scolarisées âgées de 10 ans.

4.2.4. Type de vaccin

Le type de vaccin choisi est le Cervarix®, vaccin Bivalent produit par Glaxo Smith Klein (GSK), un des critères pour choisir ce vaccin a été la capacité de stockage de vaccin disponible dans le pays.

4.2.5. Mise en œuvre du programme

Une demande de soutien au programme de démonstration de la vaccination contre le virus du papillome humain (HPV) a été envoyée à GAVI Alliance au mois d'octobre 2012.

Une fois cette demande validée un groupe consultatif technique (GCT) pluridisciplinaire a été mis en place. L'État malgache a reçu 175,000 dollars de subventions pour la mise en œuvre de ce programme.

Le GCT (composé de représentants du Comité de coordination inter-agences, de représentants de plusieurs services du Ministère de la Santé et d'organisations de la société civile) a pour rôle de guider le processus de la préparation, de la mise en œuvre et de l'évaluation du programme de démonstration du vaccin anti-HPV, entre autres:

- définir les périodes d'administration des trois doses au cours de l'année scolaire .
 - Administration de la première dose: 18 Novembre 2013
 - Administration de la deuxième dose: Décembre / Janvier 2014 (report dû à la tenue des élections présidentielles)
 - Administration de la troisième dose: Mai/ Juin 2014
- identifier les stratégies permettant d'atteindre la population de jeunes filles ciblée:
 - Vaccination en milieu scolaire pour atteindre les jeunes filles scolarisées
 - Vaccination dans les Centres de Santé pour les jeunes filles non scolarisées.
- Micro-planification: élaboration des micro plans des deux districts
- Formation des Acteurs: Personnel du Ministère de la Santé et du Ministère de l'Éducation nationale.
- Sensibilisation et mobilisation sociale:
- Réception des vaccins
- Préparation du lancement avec les différents comités

L'évaluation de l'état de préparation a été effectué par l'OMS. Cette activité a conditionné l'enclenchement du processus de commande et d'acheminement des vaccins par l'UNICEF vers le pays.

(Source: rapport non publié du ministère de la Santé pour l'année 1 du programme de démonstration de la vaccination anti HPV à Madagascar)

4.2.6. Résultats du programme de démonstration

4.2.6.1. Données du Ministère de la santé

A l'issue de la première année de ce programme de démonstration, d'après les données recueillies auprès du Ministère de la santé, 69% des jeunes filles ont reçu la première injection, 64,17% la deuxième injection et 60,34% la troisième injection dans le district de Toamasina 1 contre respectivement 75,59%, 65,87% et 62,93% à Soavinandriana.

TOAMASINA I

Cibles			HPV1			HPV2			HPV3	
Scolarisées	Non Scolarisées	Total	scolarisées	Non Scolarisées	Total	Scolarisées	Non Scolarisées	Total	Scolarisées	Non Scolarisées
3234	208	3442	2202	173	2375	2078	131	2209	1962	115
			68,09%	83,17%	69%	64%	62,98%	64,17%	60,70%	55,29%

Tableau 1 : données administratives concernant la vaccination anti-HPV dans le district de Soavinandriana (source Ministère de la Santé de Madagascar)

SOAVINANDRIANA

Cibles			HPV1			HPV2			HPV3	
Scolarisées	Non Scolarisées	Total	scolarisées	Non Scolarisées	Total	Scolarisées	Non Scolarisées	Total	Scolarisées	Non Scolarisées
2748	489	3237	2139	308	2447	2044	288	2332	1810	227
			77,84%	62,99%	75,59%	74,38%	58,90%	72,04%	65,87%	46,42%

Tableau 2: Données administratives concernant la vaccination anti-HPV dans le district de Toamasina (source Ministère de la Santé de Madagascar)

4.2.6.2. Évaluation de la couverture vaccinale

Une étude transversale rétrospective utilisant des méthodes quantitatives de collecte et d'analyse des données (selon la méthodologie de l'enquête de couverture vaccinale de l'organisation mondiale de la Santé) a été menée afin d'estimer les niveaux de couverture obtenus par la stratégie dans les 2 districts pilotes (Toamasina I et de Soavinandriana) après la première année de mise en œuvre du programme de démonstration.

Les populations cibles sont les filles scolarisées en classe de CM2 , ainsi que les filles non scolarisées, qui ont 10 ans au moment des vaccinations première dose;

La taille des échantillons était de 700 filles pour le district de Toamasina 1 et de 660 filles pour celui de Soavinandriana.

Les résultats de cette étude (non publiée) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	Toamasina I		Soavinandriana	
	Nombre	%	Nombre	%
Complètement vacciné	424	61	458	69
Partiellement vacciné	93	13	73	11
Non vacciné	183	26	129	20
Total	700	100	660	100

Tableau 3: Statut vaccinal des filles scolarisées en CM2 et des filles non scolarisées âgées de 10 ans dans les districts d'intervention du programme de démonstration

Dans le district de Toamasina I, 61% des filles sont complètement vaccinées, 13% partiellement vaccinées et 26% non vaccinées. Tandis qu'à Soavinandriana, 69% des filles sont complètement vaccinées, 11% partiellement vaccinées et 20% non vaccinées.

(Source : rapport non publié du Ministère de la Santé pour l'année 1 du programme de démonstration de la vaccination anti HPV à Madagascar)

4.2.7. Évaluation des coûts du programme de démonstration

L'évaluation des coûts a été effectuée grâce à un outil standard de l'OMS pour l'évaluation des coûts sur la période allant d'avril 2013 à août 2014 inclus, c'est-à-dire la première année du projet pilote, et la période couvrant la plupart des activités préliminaires. Le coût total par fille complètement vaccinée est de 72,4 USD.

A la fin de cette première année du projet pilote, prévu pour durer 2 ans, Madagascar a utilisé 59,3% des financements attribués par GAVI.

(Source : rapport non publié du ministère de la Santé pour l'année 1 du programme de démonstration de la vaccination anti HPV à Madagascar)

5. Conclusion

Le cancer utérin est un problème de santé publique important à Madagascar, il constitue en effet le deuxième cancer gynécologique après le cancer du sein. Extrêmement peu de données sont disponibles sur la prévalence des infections à HPV et sur la fréquences des différents types de HPV au sein de la population féminine malgache. Une étude portant sur 90 travailleuses du sexe à Antananarivo semble suggérer que le HPV type 52 est le plus fréquent parmi cette population avec des taux de prévalences tous types confondus plus élevés que ce qui est généralement constaté dans des populations similaires dans d'autre pays d'Afrique. Tandis qu'une autre étude menées à Fianarantsoa semble suggérer que les types 16 et 18 sont les plus fréquents au sein de la population générale.

La vaccination anti-HPV n'en est qu'à ses débuts à Madagascar avec un programme de démonstration mis en œuvre par l'OMS et le Ministère de la santé dans 2 districts pilotes, l'un urbain (Toamasina 1) et l'autre rural (Soavinandrina).

Après 1 an de mise en œuvre, ce programme de démonstration a montré qu'il était possible d'atteindre des taux de couverture vaccinale complète pour le HPV de l'ordre de 60 à 70% à Madagascar pour un coût de 72,4 USD par fille complètement vaccinée.

Ce programme étant trop récent, il est trop tôt pour évaluer l'impact de cette vaccination sur la prévalence des infection à HPV et la prévalence des lésions pré-cancéreuses chez les jeunes femmes.

Il sera intéressant d'effectuer une telle étude à l'issue de ce programme de démonstration afin de pouvoir émettre des recommandations quant à l'extension d'un tel programme au niveau national à Madagascar.

Bibliographie

1. Bosch, F. X., Lorincz, A., Muñoz, N., Meijer, C. J. L. M. & Shah, K. V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J. Clin. Pathol.* **55**, 244–265 (2002).
2. Chaudhary, A. K., Singh, M., Sundaram, S. & Mehrotra, R. Role of human papillomavirus and its detection in potentially malignant and malignant head and neck lesions: updated review. *Head Neck Oncol* **1**, 22 (2009).
3. Comité national de lutte contre le VIH/SIDA. Enquête de surveillance comportementale relative aux IST/SIDA à Madagascar : rapport d'analyse de l'enquête auprès des jeunes de 15 à 24 ans. (2005).
4. Ferlay, J. *et al.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer* **127**, 2893–2917 (2010).
5. Garland, S. M. *et al.* Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases. *New England Journal of Medicine* **356**, 1928–1943 (2007).
6. GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group *et al.* Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet* **374**, 1975–1985 (2009).
7. Harper, D. M. *et al.* Sustained efficacy up to 4·5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *The Lancet* **367**, 1247–1255 (2006).
8. Hasiniatsy, N. R. E., Rabarijaona, L. & Rafaramino, F. Évolution des aspects épidémiologiques du cancer du col utérin dans le service oncologie d'Antananarivo, Madagascar. *J Afr Cancer* **3**, 3–7 (2011).
9. Institut National de la Statistique. Enquête démographique et de santé 2008-2009. (2010)

10. Koutsky, L. A. *et al.* A Controlled Trial of a Human Papillomavirus Type 16 Vaccine. *New England Journal of Medicine* **347**, 1645–1651 (2002).
11. Lauri E. M., Eileen F. D., Mona S., Herschel W. L., Harrell C., Elizabeth R. U. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 56(RR02), 1-24 (March 23, 2007).
12. Louie, K. S., De Sanjose, S. & Mayaud, P. Epidemiology and prevention of human papillomavirus and cervical cancer in sub-Saharan Africa: a comprehensive review. *Tropical Medicine & International Health* **14**, 1287–1302 (2009).
13. Markowitz, L. E. *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.* *jit192* (2013).
doi:10.1093/infdis/jit192
14. Muñoz, N. *et al.* Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine* **348**, 518–527 (2003).
15. Nomenjanahary, C. E. Un modèle d'étude in vitro de la réversion tumorale du cancer du col utérin dû aux infections par le virus de papillome humain à haut risque (VPH 16 et 18). Thèse Laurentian University of Sudbury (2013).
16. Raharisolo Vololonantenaina, C. R. *et al.* [Cervical cancers diagnosed at the Pasteur Institute of Madagascar from 1992 to 2002]. *Arch Inst Pasteur Madagascar* **69**, 77–81 (2003).
17. Rakotozafy J. C. R., Ratiarson A. C. Prevalence and Associated Factors to Human Papillomaviruses Types 16 and 18 among Malagasy Women in Fianarantsoa, Madagascar. *Clinical Medicine and Diagnostics*. 3(3), 56-60 (2013)
18. Ratiarson, A. L'urgence de la prévention du cancer du col de l'utérus dans les pays en voie de développement. *Virologie* **14**, 223–225 (2010).

19. Richardson, H. *et al.* Modifiable Risk Factors Associated with Clearance of Type-Specific Cervical Human Papillomavirus Infections in a Cohort of University Students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **14**, 1149–1156 (2005).

20. Smith, J. S., Van Damme, K, Randrianjafisamindrakotroka, N., Ting, J., Rabozakandraina, T., Randrianasolo, B. S., Raharinivo, M., Zanasatra, S., Hobbs, M., Rinas, A., Cohen, M., Gravitt, P., Behets, F. Human Papillomavirus and Cervical Neoplasia Among Female Sex Workers in Madagascar. *International Journal of Gynecological Cancer*. **20**, 1593-1596 (2010)

Résumé en français

Le cancer du col de l'utérus est l'un des cancers les plus répandus au monde. On estime qu'il atteint chaque année environ 500 000 femmes, la majorité d'entre elles dans des pays en développement, et qu'il est responsable de 250 000 décès.

L'infection persistante par le papillomavirus humain (HPV) est reconnue comme étant à l'origine du développement du cancer du col de l'utérus. Il existe une centaine de types de HPV dont une dizaine sont reconnus comme étant oncogène. Les types 16 et 18 sont, à eux deux, responsables de la majorité des cas de cancers (70%).

L'infection à HPV est l'IST la plus fréquente, la plupart des femmes l'acquérant au tout début de leur vie sexuelle.

Deux vaccins existent contre le HPV, un vaccin bivalent efficace contre les génotypes 16 et 18 et un vaccin quadrivalent efficace contre les types 6, 11, 16 et 18. Pour un maximum d'efficacité, ces deux vaccins doivent être administrés chez les jeunes filles avant qu'elles ne deviennent sexuellement actives (entre 9 et 13 ans).

A ce jour une soixantaine de pays ont un programme national de vaccination anti HPV. A Madagascar, Ile de l'océan Indien et pays d'Afrique Australe, il n'existe pas de programme national. En revanche un programme pilote de démonstration de la vaccination anti HPV est actuellement en cours dans deux districts pilotes (Toamasina 1 et Soavinandriana). A ce jour environ 4 100 jeunes filles ont été complètement vaccinées (3 doses de vaccin) dans ces deux districts et le taux de vaccination des populations cibles atteint 60% à 70%. Il est encore trop tôt pour mesurer l'impact de ce programme pilote sur la prévalence des infections à HPV et des lésions précancéreuses liées au HPV au sein de la population de ces deux districts.

Résumé en anglais

(Abstract)

Cervical cancer is one of the most common cancer worldwide. It is estimated that annually it affects about 500,000 women, most of them in developing countries, and it is responsible for 250,000 deaths per year.

Persistent infection with human papillomavirus (HPV) is known as the necessary cause of cervical cancer. There are over 100 types of HPV, a dozen are known to be oncogenic. Together types 16 and 18 are responsible for the majority of cancer cases (approximately 70%).

HPV infection is the most common STI, most women acquiring it at the beginning of their sexual lives.

Two vaccines are available against HPV, a bivalent vaccine protecting against HPV types 16 and 18 and a quadrivalent vaccine effective against HPV types 6, 11, 16 and 18

Both vaccines should be administered in girls before they become sexually active (between 9 and 13 years) for maximum effectiveness

To date, sixty six countries have introduced a national anti-HPV vaccination program.

In Madagascar, an Island of the Indian Ocean and a Southern African State) there is no such national program. However, an anti-HPV vaccination demonstration program is underway in two pilot districts (Toamasina 1 and Soavinandriana). To this day, 4,100 girls have been fully immunized (3 doses of vaccine) and the immunization rate of target populations reaches 60% to 70% in the 2 pilot districts. It is too early to measure the impact of the pilot program on the prevalence of HPV infections and precancerous lesions associated with HPV among the population of these two districts.