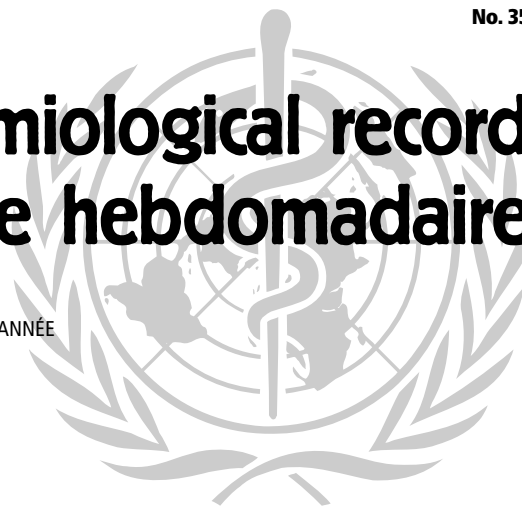


# Weekly epidemiological record

## Relevé épidémiologique hebdomadaire

2 SEPTEMBER 2005, 80th YEAR / 2 SEPTEMBRE 2005, 80<sup>e</sup> ANNÉE

No. 35, 2005, 80, 297–304

<http://www.who.int/wer>

### Contents

#### 297 Outbreak News:

- Cholera, West Africa
- Marburg haemorrhagic fever, Angola – update
- Poliomyelitis, Angola – update
- Poliomyelitis, Indonesia – update

#### 299 WHO consultation on human papillomavirus vaccines

#### 302 WHO statement on hormonal contraception and bone health

### Sommaire

#### 297 Le point sur les épidémies:

- Choléra, Afrique de l'Ouest
- Fièvre hémorragique de Marburg, Angola – mise à jour
- Poliomyélite, Angola – mise à jour
- Poliomyélite, Indonésie – mise à jour

#### 299 Consultation OMS sur les vaccins anti-papillomavirus humain

#### 302 Déclaration de l'OMS concernant la contraception hormonale et l'état osseux

**WORLD HEALTH ORGANIZATION**  
Geneva

**ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ**  
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel

Sw. fr. / Fr. s. 334.–

5.000 9.2005

ISSN 0049-8114

Printed in Switzerland

### ★ OUTBREAK NEWS

## Cholera, West Africa

The current wave of cholera outbreaks started several weeks ago in West Africa. As of 26 August 2005, 31 259 cases and 517 deaths have been reported in 8 countries. Seasonal factors, such as the rainy season, along with population movements in the area contribute to this unusually high incidence of cholera.

WHO, with international and national health partners, is providing technical support to the ministries of health at the country and subregional levels. WHO is working to strengthen surveillance activities. Supplies for case management and chlorination of water have also been dispatched to some of the countries.

### Breakdown by country

**Burkina Faso:** 295 cases including 8 deaths (case-fatality rate (CFR), 2.7%) have been reported in Ouagadougou town as of 22 August, affecting sectors of the town with precarious water and sanitation conditions.

**Guinea:** 571 cases including 32 deaths (CFR, 5.6%) have been reported between mid-July and 4 August. Control efforts are ongoing.

**Guinea-Bissau:** 9047 cases including 172 deaths (CFR, 1.9%) occurred between 6 June and 21 August in the country. The regions of Bimbo and Bissau account for 83% of cases; cholera is now spreading to remote areas with 10 out of 11 regions affected.

**Liberia:** 703 cases including 29 deaths (CFR, 4.1%) have been reported for the period from 1 to 21 August, including Sinoe County.

**Mali:** 158 cases including 20 deaths (CFR, 12.65%) have occurred between 20 June and 24 July. The situation appears to be under control, although cholera is an ongoing problem in Mali.

### ★ LE POINT SUR LES ÉPIDÉMIES

## Choléra, Afrique de l'Ouest

La vague actuelle des flambées épidémiques de choléra en Afrique de l'Ouest a commencé il y a plusieurs semaines. Au 26 août 2005, on recensait 31 259 cas, dont 517 mortels, dans 8 pays. Des facteurs saisonniers (saison des pluies) et des mouvements de population dans la région contribuent à cette incidence inhabituelle.

Avec ses partenaires internationaux et nationaux, l'OMS apporte une aide technique aux ministères de la santé au niveau des pays et de la sous-région et elle s'efforce de renforcer la surveillance. Elle a également expédié dans certains pays du matériel pour prendre en charge les cas et chlorer l'eau.

### Répartition selon les pays

**Burkina Faso:** 295 cas, dont 8 mortels (taux de létalité (TL) de 2,7%), avaient été notifiés au 22 août à Ouagadougou dans les quartiers où l'approvisionnement en eau et l'assainissement sont précaires.

**Guinée:** 571 cas, dont 32 mortels (TL de 5,6%), ont été notifiés entre la mi-juillet et le 4 août. La lutte se poursuit.

**Guinée-Bissau:** 9047 cas, dont 172 mortels (TL de 1,9%), se sont produits entre le 6 juin et le 21 août dans ce pays. On dénombre 83% des cas dans les régions de Bimbo et Bissau, mais le choléra se propage désormais dans des zones éloignées et touche 10 des 11 régions du pays.

**Libéria:** 703 cas, dont 29 mortels (TL de 4,1%), ont été notifiés du 1er au 21 août, notamment dans le Comté de Sinoe.

**Mali:** 158 cas, dont 20 mortels (TL de 12,65%), se sont produits entre le 20 juin et le 24 juillet. La situation semble sous contrôle bien que le choléra soit un problème constant au Mali.

**Mauritania:** 497 cases including 10 deaths (CFR, 2%) have been reported in Nouakchott from 20 July to 10 August. The country reported a total of 717 cases from early May to 12 August occurring in 4 regions (Brakna, Guidimakha, Nouakchott and Traza).

**Niger:** 125 cases including 15 deaths (CFR 12%) have been reported in Bouza, Tahoua region, with 3 districts affected between 13 July and 24 August. Control measures are being put in place, although the risk of waterborne diseases has been exacerbated by the current humanitarian situation.

**Senegal:** 19 863 case and 231 deaths (CFR, 1.1%) have occurred during the outbreak which began in January and peaked at the end of March. Since mid-June, an average of 400–500 new cases per week have been reported, with 3541 cases reported during the last 2 months.

For more information, please consult the WHO cholera web site at <http://www.who.int/topics/cholera/en/>

## **Marburg haemorrhagic fever, Angola – update<sup>1</sup>**

As of 23 August 2005, the Ministry of Health in Angola reported a total of 374 cases, including 329 deaths (case-fatality rate, 88%) reported countrywide. Of these, 368 cases including 323 deaths were reported in Uige Province. A total of 158 cases were laboratory-confirmed.

Currently, 52 contacts are being monitored in Uige Province and clinical specimens from alerts continue to be shipped to the Special Pathogens Program, National Microbiology Laboratory, Public Health Agency of Canada, for diagnostic testing.

The last confirmed case died on 21 July 2005, in Songo municipality (Uige Province) and was safely buried on 22 July. There have been no laboratory-confirmed cases since then.

<sup>1</sup> See No. 23, 2005, p. 201.

## **Poliomyelitis, Angola – update<sup>1</sup>**

As of 23 August 2005, 7 cases of polio have been reported. Five provinces have been affected: Bengo, Benguela, Luanda, Lunda Sul and Moxico. The most recent case, in Benguela, had an onset of 12 July. This case occurred before the first national immunization day (NID) campaign on 29 July.

A second NID was held on 26 August 2005. In order to ensure rapid interruption of virus transmission in Angola, a third round of NIDs has been planned for late September 2005. The partners in the Polio Eradication Initiative in Angola have asked the international community for financial support to help them carry out this campaign.

<sup>1</sup> See No. 27, 2005, p. 234.

**Mauritanie:** 497 cas, dont 10 mortels (TL de 2%), ont été notifiés à Nouakchott du 20 juillet au 10 août. Le pays a notifié 717 cas du début du mois de mai au 12 août dans 4 régions (Brakna, Guidimakha, Nouakchott et Traza).

**Niger:** 125 cas, dont 15 mortels (TL de 12%), ont été notifiés entre le 13 juillet et le 24 août à Bouza (Région de Tahoua) avec 3 districts affectés. Des mesures de lutte sont instaurées mais la situation humanitaire actuelle multiplie les risques pour toutes les maladies à transmission hydrique.

**Sénégal:** 19 863 cas, dont 231 mortels (TL de 1,1%), se sont produits au cours de l'épidémie qui a commencé en janvier et a atteint son pic en mars. Depuis la mi-juin, on enregistre en moyenne 400 à 500 nouveaux cas par semaine, avec un total de 3541 cas pour les 2 derniers mois.

Pour plus d'informations, merci de bien vouloir consulter le site OMS sur le choléra: <http://www.who.int/topics/cholera/fr/index.html>

## **Fièvre hémorragique de Marburg, Angola – mise à jour<sup>1</sup>**

Au 23 août 2005, le Ministère de la Santé angolais avait notifié pour l'ensemble du pays un total de 374 cas, dont 329 mortels (taux de létalité de 88%). Il a recensé 368 de ces cas dans la province d'Uige, dont 323 mortels. Au total, 158 cas ont été confirmés en laboratoire.

Dans la province d'Uige, 52 contacts sont encore suivis et des échantillons cliniques provenant des alertes continuent d'être expédiés au Laboratoire national de microbiologie (programme sur les pathogènes spéciaux) du Service de Santé publique du Canada.

Le dernier cas confirmé est mort le 21 juillet 2005 dans la municipalité de Songo (province d'Uige) et les précautions requises ont été prises pour l'enterrer le 22. Il n'y a eu aucun cas confirmé depuis lors.

<sup>1</sup> Voir N° 23, 2005, p. 201.

## **Poliomyélite, Angola – mise à jour<sup>1</sup>**

Au 23 août 2005, 7 cas de poliomyélite avaient été notifiés dans 5 provinces: Bengo, Benguela, Luanda, Lunda Sul et Moxico. Le cas le plus récent, à Benguela, a développé les symptômes le 12 juillet, avant la première journée nationale de vaccination (JNV), qui a eu lieu le 29 juillet.

Une deuxième JNV a été organisée le 26 août 2005. Afin de garantir l'interruption rapide de la transmission en Angola, une troisième tournée de JNV est prévue fin septembre 2005. Les partenaires en Angola de l'Initiative pour l'éradication de la poliomyélite ont demandé à la communauté internationale un soutien financier pour les aider à mener à bien cette campagne.

<sup>1</sup> Voir N° 27, 2005, p. 234.

## Poliomyelitis, Indonesia – update<sup>1</sup>

As of 24 August 2005, 5 new cases were reported in Indonesia, bringing the total number of cases to 225. The affected provinces are Banten, Central Java, Jakarta, Lampung and West Java.

The onset of the most recent wild poliovirus cases was on 29 July 2005 in West Jakarta city and Brebes district, Central Jakarta.

Preparations are under way for the first national immunization days (NID) to be held on 30 August 2005, targeting 24.4 million children less than 5 years old throughout the country. A second NID is scheduled to take place on 27 September 2005. ■

<sup>1</sup> See No. 28, 2005, pp. 241–242.

## Poliomyélite, Indonésie – mise à jour<sup>1</sup>

Au 24 août 2005, 5 nouveaux cas avaient été notifiés en Indonésie, ce qui porte le total à 225. Les provinces touchées sont Banten, Java-Centre, Java-Ouest, Jakarta et Lampung.

Les cas les plus récents d'infection par un poliovirus sauvage ont débuté le 29 juillet 2005 dans la ville de West Jakarta et dans le district de Brebes (Central Jakarta).

Les préparatifs sont en cours pour organiser la première journée nationale de vaccination (JNV) le 30 août 2005, au cours de laquelle il est prévu de vacciner 24,4 millions d'enfants de moins de 5 ans dans tout le pays. La date de la deuxième JNV a été fixée au 27 septembre 2005. ■

<sup>1</sup> Voir N° 28, 2005, pp. 241–242.

## WHO consultation on human papillomavirus vaccines

### Background

Cervical cancer is the leading cause of cancer mortality among women in developing countries. There are estimated to be approximately 500 000 new cases of cervical cancer leading to about 239 000 deaths each year, 80% of which occur in developing countries. Over 99% of cervical cancer cases are linked to genital infection with human papillomavirus (HPV), which is the most common viral infection of the reproductive tract worldwide, infecting an estimated 660 million people.

There are over 100 genotypes of HPV whose genomes have been fully sequenced. There is compelling evidence for the carcinogenicity of types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 and 66 ("high-risk" types), which potentially cause cancer of the anogenital tract. In squamous cell cervical carcinoma, the most common genotypes are 16 and 18, together accounting for 73.5% of cervical cancers in Asia, about 65% in Africa and Central and South America, and 71.5% in Europe and the United States. The next most common genotypes in cervical cancer include types 31, 33, 45, 52 and 58, with some regional variation in the relative importance of each.

The peak incidence of HPV infection occurs in adolescents and young women under 25 years of age. Although HPV infection usually resolves spontaneously, precancerous cervical lesions may follow and, if untreated, may progress to cervical cancer over a period of 2–3 decades. Industrialized countries have greatly reduced the number of deaths from cervical cancer through cytology-based screening programmes that allow early detection and treatment of precancerous lesions. These programmes are expensive, however, and difficult to implement in low-income countries.

Vaccines against HPV infections have the potential to be a more practical and cost-effective way to reduce the incidence of cervical cancer. In anticipation of the licensure of HPV vaccines within the next 2–3 years, WHO convened a consultation on 14–15 April 2005, to review available data and planned work on the efficacy, acceptability and cost-

## Consultation OMS sur les vaccins anti-papillomavirus humain

### Généralités

Le cancer du col est la cause majeure de décès par cancer chez les femmes des pays en développement. On estime qu'il y a environ 500 000 nouveaux cas de cancer du col, entraînant près de 239 000 décès chaque année, dont 80% dans les pays en développement. Plus de 99% des cancers du col sont associés à une infection génitale par un papillomavirus humain (HPV), l'infection virale la plus fréquente des voies génitales dans le monde, qui touche un nombre de personnes estimé à 660 millions.

Il existe plus de plus de 100 génotypes de HPV séquencés. La cancérogénicité des types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 66 («types à haut risque»), susceptibles de provoquer un cancer de la sphère ano-génitale, est avérée. Dans l'épithélioma spinocellulaire du col, les génotypes les plus fréquents sont les types 16 et 18, qui représentent à eux deux 73,5% des cancers du col en Asie, environ 65% en Afrique ainsi qu'en Amérique centrale et du sud et 71,5% en Europe et aux Etats Unis. Les génotypes les plus fréquents du cancer du col sont ensuite les types 31, 33, 45, 52 et 58, avec quelques variations régionales de leur importance relative.

L'incidence maximale des infections à HPV s'observe dans des classes d'âge correspondant à l'adolescence et à la jeune femme de moins de 25 ans. Si l'infection à HPV guérit en général spontanément, elle peut induire des lésions cervicales précancéreuses, lesquelles, en l'absence de traitement peuvent évoluer vers un cancer du col en 2 à 3 décennies. Les pays industrialisés ont abaissé considérablement le nombre de décès par cancer du col grâce à des programmes de dépistage cytologique qui permettent de déceler et de traiter précocement les lésions précancéreuses. Les programmes sont cependant coûteux et difficiles à mettre en oeuvre dans les pays à faible revenu.

Les vaccins contre les infections à HPV peuvent être un moyen plus pratique et d'un meilleur rapport coût-efficacité pour réduire l'incidence du cancer du col. En prévision de la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché de vaccins anti-HPV dans les 2-3 prochaines années, l'OMS a réuni une consultation les 14 et 15 avril 2005 pour examiner les données disponibles et les travaux envisagés

effectiveness of HPV vaccines, the epidemiology of HPV and cervical cancer, and the potential to integrate HPV vaccination with other immunization and public health programmes. The full report of the consultation is available from the WHO Initiative for Vaccine Research.

### **Candidate vaccines**

HPV vaccines are based on DNA-free recombinant virus-like particles, synthesized by self-assembling major capsid L1 proteins. Two candidate HPV vaccines are currently undergoing large phase III multicentre clinical trials to evaluate efficacy against moderate- or high-grade precancerous cervical lesions among women aged 15 to 25 years, in sites in North and South America, Europe and Asia. Both vaccine candidates include types 16 and 18, and one of the vaccines also includes types 6 and 11 that cause genital warts in males and females. Three doses are administered in a schedule of 0, 1 and 6 months or 0, 2 and 6 months. These candidate vaccines could potentially prevent about 70% of cervical cancer cases worldwide, among women who have not yet been infected with HPV of high-risk types. To date, there are no predictions regarding prevention of cancer among women who have already experienced an infection with these types, but data should eventually be available on efficacy in such women. In addition, potential cross-protection against other, related types will be evaluated. Immunogenicity and efficacy against HPV infection and cervical cancer precursors in women aged 24 to 45 years will also be evaluated in large trials. Bridging studies focusing on immunogenicity and safety are being conducted in younger age groups, down to 9 years of age.

By 2006, data will be available from at least one vaccine manufacturer on the efficacy of HPV vaccines among women aged 15–25 years. Vaccines may be licensed with a label for this age group or, if immunogenicity data from bridging studies in younger and older people are accepted, for females aged 9 years and upwards. One of the vaccines may also be approved for vaccination of males. Globally, the primary aim of HPV vaccination will be to prevent cervical cancer.

### **Public health issues**

Some of the major public health questions that the WHO consultation considered as key to decision-making on the introduction of HPV vaccines are presented in the box below. Studies are under way or in advanced stages of planning to address most of these questions. Important outstanding needs are the development of toolkits to enable countries to assess local knowledge and attitudes towards cervical cancer and HPV vaccines so as to develop appropriate information activities, and the development of methods for post-licensure evaluation of HPV vaccine effectiveness in different settings. In the longer term, the consultation recommended that bridging studies be conducted in age groups younger than 9 years of age, with very long follow-up to determine the duration of protection and need for booster doses. Despite the logistic challenges in such long-term studies, the ability to vaccinate at

concernant l'efficacité, l'acceptabilité et le coût-efficacité des vaccins anti-HPV, l'épidémiologie du virus et du cancer du col ainsi que la possibilité d'intégrer la vaccination anti-HPV aux autres programmes de vaccination et de santé publique. Le rapport complet de la consultation est disponible auprès de l'initiative pour la recherche sur les vaccins de l'OMS.

### **Vaccins expérimentaux**

Les vaccins anti-HPV sont constitués par des pseudo particules virales recombinantes dépourvues d'ADN, synthétisées par auto-assemblage de protéines L1, L1 étant une protéine majeure de capsid. Deux vaccins anti-HPV expérimentaux sont en cours d'essais en phase III dans des essais cliniques multicentriques de grande ampleur pour évaluer leur efficacité vis-à-vis des lésions cervicales précancéreuses de grade modéré et de haut grade, chez des femmes de 15 à 25 ans, en Amérique du Nord et du Sud, en Europe et en Asie. Les deux vaccins expérimentaux comportent les types 16 et 18 et l'un des vaccins inclut également les types 6 et 11, à l'origine des condylomes acuminés chez l'homme et la femme. Trois doses sont administrées à 0,1 et 6 mois ou à 0,2 et 6 mois. Ces vaccins expérimentaux pourraient prévenir environ 70% des cancers du col dans le monde, chez des femmes qui n'ont pas été infectées par des types de HPV à haut risque. On ne dispose pas actuellement de prévisions concernant la prévention du cancer chez les femmes ayant déjà été infectées par ces types de virus mais des données concernant l'efficacité chez ces femmes pourraient être finalement disponibles. Une éventuelle protection croisée contre d'autres types de virus apparentés sera également évaluée. L'immunogénicité et l'efficacité contre l'infection à HPV et les précurseurs cancéreux cervicaux chez la femme de 24 à 45 ans seront de plus évaluées dans des essais importants. Des études de comparabilité réduite sur l'immunogénicité et l'innocuité sont réalisées dans des classes d'âge plus jeunes, après 9 ans.

En 2006, on disposera des données d'au moins un fabricant de vaccin sur l'efficacité des vaccins anti-HPV chez les femmes de 15 à 25 ans. Les vaccins pourront recevoir une autorisation de mise sur le marché pour cette indication dans cette classe d'âge; si les données d'immunogénicité mises en évidence par les études de comparabilité réduite dans des classes d'âge plus jeunes et plus âgées sont acceptées, les vaccins pourront être indiqués chez la femme à partir de 9 ans. L'un des vaccins pourrait également être approuvé pour la vaccination des hommes. L'objectif premier de la vaccination contre le HBV sera de prévenir le cancer du col à l'échelle mondiale.

### **Questions de santé publique**

Une partie des questions majeures de santé publique que la consultation de l'OMS a identifiées comme étant des éléments clés dans l'introduction des vaccins anti-HPV figure dans l'encadré ci-après. La plupart de ces questions sont traitées dans des études déjà en cours ou parvenues à un stade avancé de planification. Il est important de mettre au point des outils qui permettront aux pays d'évaluer les connaissances et les attitudes locales vis-à-vis du cancer du col et des vaccins anti-HPV de façon à mettre au point une information appropriée; il importera également élaborer des méthodes d'évaluation de l'efficacité des vaccins anti-HPV dans différents contextes après mise sur le marché. A long terme, la consultation a recommandé de procéder à des études intermédiaires dans des classes d'âge inférieures à 9 ans, avec un très long suivi pour déterminer la durée de la protection et le besoin en vaccination de rappel. Malgré les problèmes logistiques de ces études de longue durée, la possibilité de vacciner à l'entrée à l'école ou avant

## Major public health questions for decision-making on HPV vaccine introduction

### Question

1. What is the burden of disease related to HPV in the country, or in a country of similar demographic characteristics in the same region, and what proportion is caused by the types included in the vaccines?
2. What is the peak age of infection with HPV of the types included in the vaccine?
3. What are the knowledge and attitudes of health professionals, community groups, other stakeholders and individuals regarding cervical cancer, genital warts, HPV and HPV vaccine?
4. What vaccine schedule will be followed? How many doses are needed, how much flexibility is there in the interval between doses and will boosters be needed?
5. What factors influence the effectiveness of HPV vaccine? Can HPV vaccine be administered simultaneously with other vaccines?
6. What is the capacity of the health system to deliver the vaccine?
7. What is the cost and predicted cost-effectiveness of the vaccine?
8. Can HPV vaccine be given eventually at school entry or to preschool children, with or without a booster dose in adolescence?

### Studies under way or beginning soon

Data already exist for many countries and further studies are planned by the International Agency for Research on Cancer and other groups, especially in areas of the world where few data exist so far. These studies will focus on worldwide differences in age at first HPV infection and in the distribution of HPV types other than those included in currently available HPV vaccines. Data from surveys will be included in mathematical models of disease transmission and models of cost-effectiveness of the vaccine and will inform choices of the optimal age for vaccination.

Vaccine manufacturers and research institutions have assessed attitudes to HPV vaccine as part of preparation for vaccine trials, with a focus to date mainly on industrialized countries. Further work is needed in a wider range of countries and settings and would be facilitated by development of toolkits for such assessments.

Long-term follow-up of past and current trials will be conducted by the vaccine manufacturers to assess the durability of the immune response, and studies of the response to booster doses will be conducted.

Bridging studies are planned in Africa and elsewhere that will assess the effect of human immunodeficiency virus (HIV) infection, malnutrition, and parasitic and other infections on the response to the vaccine. Immunogenicity studies to assess co-administration with other vaccines are under way or planned.

Assessments of preparedness for HPV vaccine introduction in certain countries and studies to assess the feasibility, coverage and cost of different potential delivery strategies are planned in a range of settings.

Models to estimate the cost-effectiveness of HPV vaccination and cervical cancer screening programmes have been developed and validated for industrialized countries. They are being adapted for use in developing country settings, and further data are being collected in the key areas of uncertainty in the models.

No studies are currently planned, but the consultation identified this as an important area to pursue.

## Questions de santé publique majeures concernant la décision d'introduire un vaccin anti-HPV

### Question

1. Quelle est la charge de morbidité liée au HPV dans le pays, ou dans un pays de la même région dont les caractéristiques démographiques sont comparables, et quelle est la proportion des cas due aux différents types viraux inclus dans le vaccin?
2. A quel âge se situe le pic d'infection par les HPV correspondant aux types viraux inclus dans le vaccin?
3. Quelles sont les connaissances et les attitudes des professions de santé, des groupes communautaires, des divers partenaires et des personnes, concernant le cancer du col, les condylomes acuminés, le HPV et le vaccin anti-HPV?
4. Quel sera le calendrier vaccinal? Combien de doses seront nécessaires? Dans quelle mesure l'intervalle entre les doses sera-t-il modifiable et faudra-t-il procéder à des rappels?
5. Quels sont les facteurs qui influent sur l'efficacité du vaccin anti-HPV? Le vaccin anti HPV peut-il être administré en même temps que d'autres vaccins?
6. Quelle est la capacité du système de santé à fournir le vaccin?
7. Quels sont le coût et le coût-efficacité prévus de ce vaccin?
8. Le vaccin anti-HPV peut-il être administré à l'entrée à l'école ou chez l'enfant d'âge préscolaire, avec ou sans rappel à l'adolescence?

### Études en cours ou devant commencer sous peu

Il existe déjà des données pour un grand nombre de pays et d'autres études sont prévues par le Centre international de Recherche sur le Cancer et d'autres organismes, particulièrement dans les régions pour lesquelles on dispose jusqu'ici de peu de données. On étudiera notamment à l'échelle mondiale les variations de l'âge lors de la première infection par le HPV et la distribution des autres types de HPV que ceux qui sont inclus dans les vaccins actuellement disponibles. Les données recueillies dans les enquêtes seront introduites dans les modèles mathématiques de transmission de la maladie et de coût-efficacité du vaccin et permettront de déterminer l'âge optimal de la vaccination.

Les fabricants de vaccin et les établissements de recherche ont évalué les attitudes vis-à-vis du vaccin anti-HPV dans le cadre de la préparation des essais vaccinaux, jusqu'ici surtout dans les pays industrialisés. Des travaux complémentaires sont nécessaires dans des pays et des situations très variés et seraient facilités par la mise au point d'outils permettant de telles évaluations.

Le suivi de longue durée des essais passés et actuels sera réalisé par les fabricants de vaccins pour évaluer la durabilité de la réponse immunitaire; la réponse immunitaire à des doses de rappel sera en outre étudiée.

Des études complémentaires sont prévues, notamment en Afrique, pour évaluer l'impact sur la réponse à la vaccination de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de la malnutrition, des parasitoses et d'autres infections. Des études d'immunogénicité pour évaluer les possibilités de co-administration avec d'autres vaccins sont en cours ou prévues.

L'évaluation de la préparation à l'introduction du vaccin anti-HPV dans certains pays et des études de faisabilité, de couverture et de coût de différentes stratégies possibles d'administration sont prévues dans des contextes variés.

L'estimation du coût-efficacité de la vaccination anti-HPV et des programmes de dépistage du cancer du col ont été modélisés et les modèles validés pour les pays industrialisés. Les modèles sont en cours d'adaptation aux pays en développement, et des données sont collectées dans certains domaines clés d'incertitude des modèles.

Aucune étude n'est actuellement prévue mais la consultation a estimé que cette question importante devait être examinée.

school entry or earlier would make it easier to attain high coverage and thus increase the effectiveness of vaccination programmes, especially in low-income countries. The cost of the vaccine is not yet known and along with prospects for tiered pricing needs to be negotiated. In addition, the possibility of future technology transfer to emerging manufacturers needs to be explored.

Guidelines will be needed to assist countries to decide whether or not to add HPV vaccine to the national immunization programme, the strategies to use for delivery of vaccine, the place of HPV vaccine in a comprehensive cervical cancer control programme, and methods to monitor and evaluate HPV vaccine programmes. HPV vaccine will be an additional tool in the strategies to reduce morbidity and mortality from cervical cancer but will not necessarily replace screening and early treatment. Guidelines on HPV vaccine use should therefore be developed and adapted through an integrated approach between programmes for immunization, adolescent health, reproductive health and cancer control at international and national levels.

Recent grants from the Bill & Melinda Gates Foundation will facilitate much of this work. The International Agency for Research on Cancer will collect new epidemiological data on HPV. Harvard University in the United States will develop a series of models to evaluate the population impact and cost-effectiveness of different HPV vaccination strategies in different epidemiological settings. The organization Program for Appropriate Technology in Health (PATH) is working to develop partnerships with the private sector to facilitate early introduction of HPV vaccine in selected developing countries, develop a case for investing in HPV vaccine, address country- and region-specific programmatic issues, and identify information needs. WHO will create an HPV laboratory network to facilitate vaccine licensing and monitoring in developing countries and to harmonize and standardize laboratory procedures, create a WHO information centre on HPV and cervical cancer, and create an international multidisciplinary policy platform to develop guidelines for HPV vaccine introduction, in consultation with partners, regions and countries. ■

## WHO statement on hormonal contraception and bone health

Steroid hormonal contraceptives, including oral contraceptives, injectables and implants, are highly effective and widely used. These contraceptives have important health benefits, including contraceptive and non-contraceptive benefits, and some health risks. For most women, the health benefits of use clearly exceed the health risks. Questions have been raised regarding the association between use of one particular hormonal contraceptive, depot medroxyprogesterone acetate (DMPA), and the risk of bone loss. In response, WHO convened a consultation in Geneva, Switzerland, on 20–21 June 2005, to assess current evidence on the relationship between the use of steroid hormonal contraceptives and bone health.

Bone health may be influenced by many factors including pregnancy, breastfeeding and use of hormonal contraceptives. The principal clinical outcome of interest with regard to bone health is the occurrence of fracture. Bone mineral density (BMD) measurements are commonly used to assess

faciliterait l'obtention d'une couverture élevée, améliorant ainsi l'efficacité des programmes de vaccination, en particulier dans les pays à faible revenu. Le coût du vaccin n'est pas encore connu et doit être négocié de même que d'éventuels niveaux de prix. En outre, il faudra explorer la possibilité de transférer ultérieurement les technologies aux fabricants émergents.

Des recommandations seront nécessaires pour aider les pays à décider s'il faut ou non introduire le vaccin anti-HPV dans les programmes nationaux de vaccination, à fixer des stratégies d'administration du vaccin, à déterminer la place du vaccin anti-HPV dans un programme global de lutte contre le cancer du col et à élaborer des méthodes de surveillance et d'évaluation des programmes de vaccination anti-HPV. La vaccination anti-HPV doit être un outil complémentaire parmi les stratégies de réduction de la morbidité et de la mortalité du cancer du col mais ne doit pas nécessairement remplacer le dépistage et le traitement précoce. Les recommandations concernant l'utilisation du vaccin anti-HPV doivent donc être élaborées et adaptées en les intégrant au niveau national et international dans le cadre des programmes de vaccination, de santé de l'adolescent, de santé génésique et de lutte anticancéreuse.

Des bourses accordées récemment par la Fondation Bill & Melinda Gates faciliteront ce travail. Le Centre international de Recherche sur le Cancer recueillera les nouvelles données épidémiologiques concernant le HPV. L'Université de Harvard aux États-Unis mettra au point une série de modèles pour évaluer l'impact sur la population et le rapport coût-efficacité des différentes stratégies de vaccination anti-HPV en fonction de la situation épidémiologique. Le programme de technologie approprié pour la santé (PATH) s'efforce d'établir des partenariats avec le secteur privé pour faciliter l'introduction précoce du vaccin anti HPV dans certains pays en développement, pour promouvoir l'investissement en faveur de ce vaccin, pour examiner les questions de programmation spécifiques aux pays et aux régions et pour identifier les besoins d'information. L'OMS mettra en place un réseau de laboratoires pour le HPV en vue de faciliter l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché et la surveillance du vaccin dans les pays en développement et d'harmoniser et de standardiser les méthodes de laboratoire, de créer un centre OMS d'information sur le HPV et le cancer du col et d'installer une plate-forme pluridisciplinaire internationale pour élaborer les recommandations sur l'introduction du vaccin anti-HPV, en consultation avec les partenaires, les régions et les pays. ■

## Déclaration de l'OMS concernant la contraception hormonale et l'état osseux

Les contraceptifs hormonaux stéroïdiens, y compris les contraceptifs oraux, les contraceptifs injectables et les implants, sont extrêmement efficaces et largement utilisés. Ces contraceptifs ont des avantages importants pour la santé, liés ou non à la contraception, ainsi que certains risques. Pour la plupart des femmes, l'utilisation a nettement plus d'avantages pour la santé que de risques. L'association entre l'utilisation d'un contraceptif hormonal particulier, le DMPA (acétate de médroxyprogestérone-retard) et le risque de perte osseuse, pose un certain nombre de questions. Pour y répondre, l'OMS a organisé une consultation à Genève (Suisse) les 20 et 21 juin 2005, afin d'évaluer les données existantes sur la relation entre l'utilisation de la contraception hormonale stéroïdienne et l'état de l'os.

L'état de l'os peut être modifié par un grand nombre de facteurs, y compris grossesse, allaitement et contraception hormonale. Le critère clinique principal concernant l'état de l'os est la survenue de fractures. Pour évaluer le risque de fracture, on mesure fréquemment la densité minérale osseuse (DMO), mais l'exactitude de la

fracture risk, but the accuracy of measurements can be influenced by changes in body composition, including changes in lean body mass and fat. Furthermore, fracture risk is related to many factors, BMD being only one of them. The relationship between decrease in BMD and increase in fracture risk has been best studied in postmenopausal women, among whom the risk of any fracture increases approximately 1.5-fold for each standard deviation decrease in BMD. There is little information on the impact of BMD changes in young age groups on fracture risk later in life.

### Combined methods of contraception

The use of current formulations of combined oral contraceptives may have some small effects on BMD that are unlikely to be of clinical significance. Adolescent users of combined oral contraceptives may gain less BMD compared with adolescent non-users while perimenopausal users generally have increased BMD compared with perimenopausal non-users. A number of studies have investigated the risk of fracture among postmenopausal women in relation to past use of combined oral contraceptives, but the findings are inconsistent. Data for other combined hormonal contraceptives are scarce.

### Progestogen-only methods of contraception

With regard to progestogen-only methods, data on levonorgestrel implants suggest no adverse effect on BMD. Other low-dose progestogen-only contraceptives such as pills, other implants and the levonorgestrel-releasing intra-uterine device do not appear to have an effect on BMD, although data for these methods are limited.

The use of DMPA for contraception produces a hypo-estrogenic state in women; some studies have shown that this is associated with a decrease in BMD. The weight of data indicates that DMPA use reduces BMD in women who have attained peak bone mass, and impairs the acquisition of bone mineral among those who have not yet attained peak bone mass. The magnitude of the effect on BMD is similar across a variety of studies. Cross-sectional studies show lower BMD in longer-term DMPA users by approximately 0.5 standard deviation at the hip and spine compared with non-users. In longitudinal studies, adults ( $\geq 18$  years) and adolescents (menarche to  $< 18$  years) both lost around 5–7% (approximately 0.5 standard deviation) of BMD at the same sites, after 2 years of continuous use of DMPA. The rate of loss appeared to decrease over time.

When DMPA use is discontinued, BMD increases again in women, regardless of age, except for those who have reached menopause. Among adults, BMD values appear to return to those of comparable non-DMPA users over a period of 2 to 3 years. It is not clear whether the loss in BMD among adolescent users of DMPA prevents attainment of potential peak bone mass. There remains a concern that older women who reach the menopause while still using DMPA may no longer have the opportunity to regain BMD before entering the period of bone loss normally associated with menopause.

Absolute fracture risk is low during the reproductive years, and insufficient data exist to assess whether DMPA use modifies this risk. There are also insufficient data to assess whether DMPA use during the reproductive years affects the risk of fracture in future postmenopausal life. Since the effect on BMD is largely reversible, any lifetime increase in fracture risk is likely to be small.

Data regarding the use of the other progestogen-only injectable contraceptive, norethisterone enanthate (NET-EN), are insufficient to determine whether there is any effect of NET-EN on bone health. In the absence of evi-

mesure peut varier avec la composition corporelle, et notamment les variations de la masse maigre et de la masse grasse. De plus, le risque de fracture est associé à un grand nombre de facteurs, la DMO n'étant que l'un d'eux. La relation entre la diminution de la DMO et l'augmentation du risque fracturaire a été particulièrement bien étudiée chez la femme ménopausée, chez laquelle le risque de fracture quelle qu'elle soit, est multiplié par environ 1,5 chaque fois que la DMO diminue d'un écart type. Les données concernant l'impact des modifications de la DMO chez les personnes jeunes sur le risque fracturaire ultérieur sont peu nombreuses.

### Contraception par des associations hormonales

L'emploi des contraceptifs oraux associés actuels pourrait avoir des effets peu importants sur la DMO, très probablement sans signification clinique. Les adolescentes qui utilisent ces contraceptifs oraux associés pourraient avoir une DMO plus faible que les adolescentes non utilisatrices, tandis qu'en périmenopause, la DMO est généralement plus élevée chez les utilisatrices que chez les non utilisatrices. Un certain nombre d'études ont examiné le risque de fracture après la ménopause, en relation avec la prise antérieure de contraceptifs oraux associés, mais leurs résultats ne concordent pas. Les données concernant d'autres contraceptifs hormonaux associés sont rares.

### Contraception par les progestatifs seuls

Concernant la contraception par les progestatifs seuls, les données relatives aux implants contenant du lévonorgestrel indiquent une absence d'effet indésirable sur la DMO. D'autres contraceptifs progestatifs faiblement dosés, pilules, autres implants et dispositifs intra-utérins libérant du lévonorgestrel ne semblent pas avoir d'effet sur la DMO; les données concernant ces méthodes sont cependant limitées.

L'utilisation du DMPA en contraception entraîne une hypo-estrogénie chez la femme; certaines études ont montré que celle-ci est associée à une diminution de la DMO. D'après les données, l'utilisation du DMPA diminue la DMO chez les femmes qui ont atteint leur capital osseux maximal, et empêche l'acquisition de la charge minérale osseuse maximale chez celles qui n'y sont pas encore parvenues. L'amplitude des effets sur la DMO est comparable dans diverses études. Des études transversales mettent en évidence une DMO inférieure d'environ 0,5 écart type au niveau de la hanche et du rachis en cas de longue utilisation du q DMPA comparé à l'absence d'utilisation. Dans des études longitudinales, des groupes d'adultes ( $\geq 18$  ans) et d'adolescentes (de la ménarche jusqu'à  $< 18$  ans) ont perdu tous deux de 5 à 7% de la DMO (environ 0,5 écart type) mesurée dans ces mêmes sites, après deux années d'utilisation continue du DMPA. La vitesse de perte semble diminuer avec le temps.

En cas d'usage discontinu du DMPA, la DMO augmente de nouveau quel que soit l'âge de la femme, sauf chez les femmes ayant atteint la ménopause. Chez l'adulte, la DMO semble retrouver un niveau comparable à celui des non utilisatrices de DMPA en 2 à 3 ans. On ignore si la perte de DMO chez l'adolescente utilisatrice de DMPA l'empêche d'atteindre son pic potentiel de masse osseuse. Il reste une question préoccupante, à savoir que la femme plus âgée qui atteint la ménopause en étant encore utilisatrice de DMPA n'a plus la possibilité de reconstituer sa DMO avant d'entrer dans la phase de perte osseuse normalement associée à la ménopause.

Le risque absolu de fracture est faible chez la femme en âge de procréer et les données existantes ne permettent pas d'estimer si le DMPA modifie ce risque. De même, les données ne sont pas assez nombreuses pour dire si l'emploi du DMPA pendant la période de procréation modifie le risque de fracture après la ménopause. Dans la mesure où l'effet sur la DMO est en grande partie réversible, toute augmentation du risque de fracture au cours de la vie est probablement faible.

Les données concernant l'utilisation de l'autre contraceptif injectable uniquement constitué d'un progestatif, l'énanthate de norethisterone (EN-NET) ne sont pas suffisantes pour pouvoir déterminer si ce progestatif a un effet quelconque sur l'état de l'os. En l'absence de

dence, the concerns regarding DMPA and bone health also apply to NET-EN.

DMPA is a highly effective and widely available method of contraception, which plays an important role in the contraceptive method mix. This is particularly so in regions with a high unmet need for contraception and where maternal morbidity and mortality are high. Any decisions regarding choice of a contraceptive method should also take this fact into consideration.

WHO will continue to monitor research in this area and will review the recommendations listed below as and when new evidence becomes available. WHO also encourages relevant research in this area to fill key evidence gaps.

### Recommendations, with regard to bone metabolism

- There should be no restriction on the use of DMPA, including no restriction on duration of use, among women aged 18 to 45 years who are otherwise eligible to use the method.
- Among adolescents (menarche to <18 years) and women over 45 years, the advantages of using DMPA generally outweigh the theoretical safety concerns regarding fracture risk. Since data are insufficient to determine if this is the case with long-term use among these age groups, the overall risks and benefits for continuing use of the method should be reconsidered over time with the individual user.
- Recommendations regarding DMPA use also pertain to use of NET-EN.
- There should be no restriction on the use of other progestogen-only contraceptive methods among women otherwise eligible to use these methods, including no restrictions on duration of use.
- There should be no restriction on the use of combined hormonal contraceptive methods among women who are otherwise eligible to use these methods, including no restrictions on duration of use.

### Key evidence gaps

1. What are the effects of hormonal contraceptive use on fracture risk later in life in populations in both developing and developed countries?
2. Do very young women who use DMPA fully recover BMD to their potential after discontinuation? Is this dependent upon duration of use?
3. Do adolescents who use DMPA attain their potential peak bone mass, and is this dependent upon duration of use?
4. Do women who have used DMPA during the perimenopause have lower BMD in postmenopausal years, compared with women who never used DMPA? What is the impact of these changes on fracture risk?
5. How do other risk factors for osteoporosis influence the effect of DMPA on BMD and fracture risk?
6. How does DMPA use affect BMD in lactating women?
7. What are the long-term effects of pregnancy and lactation on BMD and fracture risk?
8. What is the incidence of fracture in developing country populations?
9. What are the patterns of DMPA use among women in different settings?
10. With regard to the attainment of peak bone mass, is the use of ultra-low dose combined oral contraceptives (<20 µg ethinyl estradiol) as appropriate for adolescents as pills containing 30–35 µg ethinyl estradiol?
11. Are there differences in the way DMPA and NET-EN affect bone metabolism? ■

données, les préoccupations concernant le DMPA s'appliquent également à l'EN-NET.

Le DMPA représente une méthode extrêmement efficace et largement disponible, qui a une place importante parmi les méthodes contraceptives. C'est en particulier le cas dans les régions où les besoins élevés en contraception ne sont pas satisfaits et où la morbidité et la mortalité maternelles sont importantes. Toute décision concernant le choix d'une méthode contraceptive devra tenir compte de cet élément.

L'OMS continuera à surveiller la recherche dans ce domaine et réexaminera les recommandations ci-dessous au fur et à mesure que des données nouvelles seront disponibles. L'OMS encourage en outre les recherches dans ce domaine afin de combler les lacunes des connaissances sur des questions clés.

### Recommandations concernant le métabolisme osseux

- Il ne devrait pas y avoir de restriction à l'utilisation du DMPA, y compris de la durée d'utilisation, chez les femmes de 18 à 45 ans chez lesquelles la méthode est par ailleurs indiquée.
- Chez les adolescentes (ménarche à <18 ans) ainsi que les femmes de plus de 45 ans, les avantages du DMPA l'emportent en général sur le risque théorique de fracture. Dans la mesure où les données ne permettent pas de déterminer s'il en est de même pour l'usage au long cours dans ces classes d'âge, on réexaminera au cas par cas l'ensemble des risques et des avantages de la poursuite de la méthode au cours du temps.
- Les recommandations applicables au DMPA s'appliquent également à l'utilisation de l'EN-NET.
- Il ne devrait pas y avoir de restriction à l'utilisation des autres méthodes contraceptives à base de progestatifs seuls chez les femmes chez lesquelles ces méthodes sont par ailleurs indiquées, y compris concernant la durée d'utilisation.
- Il ne devrait pas y avoir de restriction à l'utilisation des méthodes contraceptives hormonales associées chez les femmes chez lesquelles ces méthodes sont par ailleurs indiquées, y compris concernant la durée d'utilisation.

### Questions clés à étudier

1. Quels sont les effets des contraceptifs hormonaux sur le risque fracturaire ultérieur dans les populations des pays développés et en développement?
2. La femme jeune, utilisatrice de DMPA, retrouve-t-elle intégralement sa DMO potentielle après interruption? Le résultat dépend-il de la durée d'utilisation?
3. Les adolescentes utilisatrices de DMPA parviennent-elles à atteindre leur capital osseux maximal potentiel, et le résultat dépend-il de la durée d'utilisation?
4. Les femmes qui ont été utilisatrices de DMPA en périménopause ont-elles une DMO inférieure après la ménopause, comparé aux femmes qui n'ont jamais utilisé de DMPA? Quel est l'impact de ces changements sur le risque fracturaire?
5. Comment les autres facteurs de risque d'ostéoporose modifient-ils l'action du DMPA sur la DMO et le risque fracturaire?
6. Comment l'utilisation du DMPA modifie-t-il la DMO chez la femme allaitante?
7. Quels sont les effets à long terme de la grossesse et de l'allaitement sur la DMO et le risque fracturaire?
8. Quelle est l'incidence des fractures dans les populations des pays en développement?
9. Quels sont les profils d'utilisation du DMPA en fonction du contexte?
10. Concernant le pic de masse osseuse, l'utilisation des contraceptifs oraux associés en dose ultra faible (<20 µg d'éthinylestradiol) est-elle aussi adaptée chez l'adolescente que les pilules contenant 30–35 µg d'éthinylestradiol?
11. Le DMPA et l'EN-NET modifient-ils le métabolisme osseux de manière différente? ■