

> Deux nouveaux vaccins ont obtenu récemment l'autorisation de mise sur le marché : un vaccin quadrivalent contre les infections à papillomavirus humains (HPV) 6, 11, 16 et 18, indiqué chez l'enfant à partir de 9 ans et le jeune adulte jusqu'à 26 ans, et un vaccin contre le zona pour l'adulte de 60 ans et plus. Un vaccin bivalent contre les infections à HPV 16 et 18 sera prochainement disponible. Les vaccins HPV représentent une avancée majeure dans le domaine de la vaccinologie car ces vaccins sont susceptibles d'être efficaces dans la prévention du cancer du col de l'utérus. Leur utilisation doit s'associer à la poursuite du dépistage par frottis du cancer du col de l'utérus et aux mesures de prévention des autres infections sexuellement transmissibles. Le vaccin zona permet de réduire l'incidence du zona et des douleurs post-zostériennes. Actuellement réservé aux sujets de plus de 60 ans, il est susceptible d'être plus largement utilisé et doit permettre de réduire significativement la morbidité liée à cette complication tardive de l'infection par le virus de la varicelle-zona. <

Au cours des dernières années, une quinzaine de nouveaux vaccins a été commercialisée. En 2006, deux nouveaux vaccins prophylactiques ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché chez le grand enfant et l'adulte : un vaccin contre les infections à papillomavirus humains pour prévenir le cancer du col de l'utérus et un vaccin contre le zona. Ces deux vaccins représentent un succès de la vaccinologie moderne. Ils ont fait l'objet d'un développement clinique réalisé sur plusieurs milliers de sujets dans le monde.

Vaccins prophylactiques contre les infections à HPV

Épidémiologie

Les papillomavirus humains (*human papillomavirus*, HPV) appartiennent à la famille des *papillomaviri-*

Prévention des infections à papillomavirus et du zona

Nouveaux vaccins

Benjamin Silbermann, Odile Launay



B. Silbermann :
 CIC de vaccinologie
 Cochin-Pasteur,
 Pôle de médecine interne,
 Hôpital Cochin
 27, rue du Faubourg
 Saint-Jacques,
 75014 Paris, France.
 O. Launay : AP-HP ; Université
 René-Descartes Paris 5,
 Faculté de Médecine ; Inserm ;
 CIC de vaccinologie
 Cochin-Pasteur,
 Pôle de médecine interne,
 Hôpital Cochin
 27, rue du Faubourg
 Saint-Jacques,
 75014 Paris, France.
odile.launay@cch.aphp.fr

diae. Ce sont des virus à ADN non enveloppés comportant une capsidie icosaédrique. Leur génome code pour deux protéines de structure formant la capsidie (protéines L1 et L2) et pour des protéines non structurales (protéines E1 à E7) qui interviennent dans la réplication virale et dans la carcinogénèse [1]. Les HPV sont transmis lors de rapports intimes et infectent les kératinocytes de la couche basale de l'épithélium malpighien de la peau et/ou des muqueuses à partir d'une érosion ou d'une micro-lésion. Les HPV peuvent rester à l'état latent pendant plusieurs années dans les cellules basales. Plus de 100 types différents d'HPV ont été identifiés [2]. On les classe en fonction du risque oncogène qu'ils présentent : HPV « de bas risque » responsables des condylomes anogénitaux (génotypes 6, 11, 42, 43...), et HPV « de haut risque » qui peuvent être responsables des lésions précancéreuses et cancéreuses (génotypes 16, 18, 31, 33, 35, 45...). La différence de pathogénicité entre les virus de ces deux familles est liée aux protéines E6 et E7 qui possèdent ou non la capacité d'inhiber l'activité d'anti-oncogènes cellulaires. Plus de 40 génotypes identifiés sont susceptibles d'infecter les muqueuses génitales [3]. Le pic d'incidence des

Article reçu le 6 février 2007, accepté le 20 février 2007.

infections à HPV est observé chez les adolescents et les jeunes adultes avec une prévalence maximale de 24 % entre 15 et 19 ans [4]. Les génotypes 16 et 18 sont associés au cancer du col de l'utérus dans 70 % des cas [2] ; les génotypes 6 et 11 sont en cause dans 90 % des cas de condylomes.

Le cancer du col de l'utérus représente 10 % des cancers de la femme dans le monde [5] et la deuxième cause de décès par cancer après le cancer du sein. La majorité (80 %) des cancers du col de l'utérus se développent chez les femmes des pays en développement du fait de l'absence de dépistage. En France, malgré le dépistage systématique des lésions précancéreuses, l'incidence du cancer du col de l'utérus est estimée entre 5 à 10 000 cas par an, et ce cancer est responsable d'environ 1000 décès par an. Une infection par un HPV de haut risque est retrouvée dans 90,7 % à 96,6 % des cancers du col ; les HPV 16 et 18 sont responsables respectivement de 50 % et 20 % des cancers du col [1, 6].

Les vaccins HPV prophylactiques

L'objectif de la vaccination prophylactique est de permettre l'induction d'anticorps neutralisants anti-HPV, empêchant le virus d'infecter les kératinocytes et prévenant ainsi à terme la survenue des lésions précancéreuses et du cancer du col de l'utérus.

Deux industriels, Merck & Co. Inc. (MSD) et GlaxoSmithKline (GSK) ont développé un vaccin prophylactique contre les infections à HPV. Il s'agit dans les 2 cas d'un vaccin VLP (*virus-like particle*), vaccin inerte dénué de matériel génétique composé des protéines de structure L1 de 2 ou 4 génotypes HPV. En 1991, Zhou *et al.* [7] avaient montré que les protéines L1 du HPV 16, quand elles étaient exprimées par des cellules épithéliales, avaient la capacité intrinsèque de s'auto-assembler pour former des VLP ressemblant aux virus. Les protéines L1 qui sont utilisées pour le vaccin sont produites par génie génétique, pour le vaccin bivalent à partir de virus recombinants, les baculovirus qui, à l'état naturel, infectent certains insectes [8] ; pour le vaccin quadrivalent à partir d'une levure [9-11]. Les protéines L1 ainsi produites s'auto-assemblent pour former les VLP dont l'immunogénicité est améliorée par l'addition d'adjuvants, hydroxyphosphate d'aluminium pour le vaccin quadrivalent et AS04 (hydroxyde d'aluminium associé à un lipide A monophosphorylé) pour le vaccin bivalent. Ces VLP sont capables d'induire des titres très importants d'anticorps neutralisants dirigés spécifiquement contre la protéine L1 du type d'HPV correspondant [12, 13]. Les vaccins ainsi développés sont dirigés contre les 2 types d'HPV les plus fréquemment associés à la survenue du cancer du col de l'utérus, HPV 16 et 18. Le vaccin développé par Merck est un vaccin quadrivalent associant HPV 16 et HPV 18 et HPV 6 et 11 responsables de 90 % des condylomes.

Développement clinique des vaccins HPV prophylactiques

Au cours des études cliniques, la tolérance et l'immunogénicité de ces vaccins ont été testées après leur administration chez des sujets des 2 sexes âgés de 9 à 26 ans et leur efficacité après leur administration à des jeunes femmes de 15 à 26 ans. Leur administration se fait par voie intramusculaire à raison de 3 injections sur 6 mois, M0-M2-M6 pour le vaccin quadrivalent et M0-M1-M6 pour le vaccin bivalent.

Effets secondaires des vaccins

La tolérance de ces vaccins au cours des essais était bonne. Aucune réaction sévère attribuée au vaccin n'a été observée [8-11]. Les réactions les plus fréquentes sont la douleur, la rougeur et l'œdème au site d'injection, d'intensité légère à modérée, notées après 86 % des injections du vaccin quadrivalent contre 77 % des injections de l'adjuvant seul (bras témoin), et après 94 % des injections du vaccin bivalent contre 88 % pour le bras témoin [14]. Les réactions générales les plus fréquentes sont des céphalées, des syndromes gastro-intestinaux, de la fièvre et une fatigue d'intensité légère à modérée. Elles sont présentes dans des proportions similaires pour le vaccin ou l'adjuvant seul : 69 % des sujets pour le vaccin quadrivalent, 86 % pour le vaccin bivalent [14]. La tolérance à moyen terme de ces vaccins semble bonne : aucune maladie chronique ni aucun événement indésirable grave pouvant être lié aux vaccins n'est survenu jusqu'à présent [15, 16]. On peut noter que le vaccin quadrivalent semble être mieux toléré chez les filles et garçons de 9 à 15 ans que chez la jeune femme de 15 à 26 ans, à l'exception de la fièvre, plus fréquente chez les plus jeunes [17].

Immunogénicité et efficacité

L'immunogénicité humorale de ces 2 vaccins est très bonne avec une séroconversion dans plus de 99 % des cas contre les différents HPV contenus dans le vaccin [8, 10, 18]. Le pic des réponses immunitaires s'observe 1 mois après la troisième injection avec des titres d'anticorps sériques très élevés (environ 50 à 100 fois ceux qui sont observés après l'infection naturelle) puis leur taux diminue et se stabilise 1 an après la dernière injection [14].

Les vaccins ont montré qu'ils permettaient d'éviter les infections par les HPV contenus dans le vaccin (recherche par PCR sur des prélèvements systématiques et répétés du col de l'utérus) mais également la survenue des néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN, grade 2 à 3) et des condylomes génitaux pour le vaccin quadrivalent. Ainsi, le vaccin bivalent prévient 89 % des infections à HPV 16 et 18 (IC95 % : 77-99) et le vaccin quadrivalent 89 % des infections à HPV 6, 11, 16 et 18 (IC95 % : 73-96) [8-10, 11, 14]. En analyse per-protocole, prenant en compte les sujets ayant reçu les 3 injections vaccinales, aucun sujet vacciné n'a développé de néoplasies cervicales associées à HPV 16 ou 18, et aucun des volontaires ayant reçu le vaccin quadrivalent n'a développé de condylomes associés à HPV 6 ou 11. Le suivi à long terme est en cours, avec un recul actuel de 53 mois pour le vaccin bivalent et 60 mois pour le quadrivalent [15, 16].

Vaccination HPV : recommandations et perspectives

Le vaccin quadrivalent (Gardasil®) est commercialisé aux États-Unis, au Canada, en Nouvelle-Zélande, dans l'Union Européenne, au Brésil, au Mexique et en Australie. Le vaccin bivalent (Cervarix®) devrait être commercialisé courant 2007.



Aux États-Unis, les recommandations du Comité consultatif sur les pratiques en matière d'immunisation (ACIP) sont de vacciner en routine les filles de 11 à 12 ans et de proposer un rattrapage systématique pour les jeunes filles de 13 à 26 ans. La vaccination peut aussi être proposée aux fillettes à partir de 9 ans. En France, le Comité technique des vaccinations et le Conseil supérieur d'hygiène publique de France recommandent la vaccination des jeunes filles de 14 ans et que le vaccin soit également proposé aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans au plus tard dans l'année suivant le début de la vie sexuelle.

La prévention du cancer et des lésions précancéreuses du col de l'utérus repose actuellement sur la réalisation des frottis cervico-utérins. La vaccination, couplée au dépistage par frottis, devrait permettre une optimisation de la prévention et de son rapport bénéfice-coût en diminuant le nombre d'infections à HPV.

Quelques questions concernant la vaccination HPV persistent actuellement.

- Quelle sera l'efficacité de la vaccination à moyen et long terme ? La durabilité de la réponse humorale à long terme n'est pas connue. Cependant les données disponibles sont en faveur d'une réponse immunitaire de type mémoire en cas de rappel [19].
- À quel l'âge la vaccination est-elle la plus appropriée ? Les HPV étant transmis très précocement au cours de la vie génitale, il serait souhaitable de vacciner avant les premiers rapports sexuels. Une étude réalisée aux États-Unis a montré que 7,4 % des étudiants avaient commencé leur vie sexuelle avant 13 ans [20]. L'infection par HPV est précoce, 39 % des femmes étant infectées dans les 24 mois suivant leur première relation sexuelle [21]. Les données disponibles montrent que le vaccin est immunogène chez l'enfant de 9 à 15 ans [17], mais les données actuellement disponibles sur l'efficacité du vaccin ne concernent que les jeunes femmes de 15 à 26 ans.
- Quels sont les arguments pour vacciner les garçons ? La tolérance et l'immunogénicité du vaccin quadrivalent semblent comparables chez les enfants de 9 à 15 ans quel que soit le sexe [17]. De plus, une modélisation mathématique a montré qu'une vaccination réservée aux sujets de sexe féminin serait 35 à 40 % moins efficace qu'une vaccination des 2 sexes pour la réduction des infections à HPV dans la population générale [22]. Cette vaccination permettrait aussi de prévenir les condylomes et les cancers anaux et péniens. Des essais d'efficacité seront prochainement disponibles chez le garçon permettant de mieux préciser l'indication de la vaccination dans cette population, ce qui aurait avant tout comme intérêt de diminuer le portage du virus.
- Quel sera l'impact de la vaccination sur la prévalence des différents HPV dans la population vaccinée et non vaccinée, sur la performance du frottis pour le dépistage, sur les pratiques sexuelles et l'accès au dépistage des lésions précancéreuses ?
- Quelle est la faisabilité de campagnes de vaccination dans les pays en voie de développement où l'incidence du cancer du col de l'utérus est la plus grande ?
- Ces vaccins seront-ils efficaces chez les immunodéprimés ? Les patients immunodéprimés (infection par le VIH, transplantations, traitement par immunosuppresseurs) présentent un risque accru de développer un cancer anal ou du col de l'utérus [23]. Des études sont nécessaires pour évaluer la tolérance, l'immunogénicité et l'efficacité de ces vaccins dans cette population.

Vaccin contre le zona

Épidémiologie

Le virus varicelle-zona (VZV), isolé en 1953 par T.H. Weller [24], appartient à la famille des herpès-virus. Il est constitué d'une enveloppe lipidique entourant une nucléocapside icosaédrique contenant un ADN double brin. Il est responsable de deux maladies distinctes : la varicelle et le zona.

La varicelle est une maladie infantile très contagieuse qui survient tout au long de l'année et dont l'incidence augmente au cours des mois de mars, avril et mai [25]. L'homme est le seul réservoir connu du VZV et la transmission se fait par contact direct avec les lésions cutanées ou par voie respiratoire [26]. Cette transmission est suivie d'une répllication virale dans les ganglions lymphatiques régionaux et les cellules du système réticulo-endothélial. Dans une deuxième phase, se produit une virémie avec dissémination du virus à la peau et aux viscères [27]. Au cours de la varicelle, le VZV infecte les ganglions dorsaux des racines nerveuses où il demeure latent [27]. Le zona est la conséquence de sa réactivation à l'occasion d'une baisse de l'immunité cellulaire. Il existe une activité virale asymptomatique, comme le suggère la mise en évidence d'IgM anti-VZV chez des patients ayant eu la varicelle sans zona et en dehors d'un contage récent [28]. Dix à vingt pour cent de la population générale présentent au moins un épisode de zona au cours de sa vie. Aux États-Unis, au Canada et en Europe, l'incidence annuelle est estimée à 3-4/1000 sujets [29]. L'incidence augmente avec l'âge, probablement en raison de la baisse de l'immunité cellulaire [27] et le zona atteint dans plus de la moitié des cas des personnes de plus de 60 ans [30]. Des récurrences sont possibles et dans 50 % des cas, elles touchent le même dermatome. Deux pour cent des sujets immunocompétents et 10 % des patients immunodéprimés atteints d'un zona feront une récurrence. Les douleurs post-zostériennes représentent la complication la plus fréquente, et sont présentes chez 9 % des patients atteints de zona [31, 32]. Il s'agit de douleurs souvent prolongées et difficiles à soulager [33]. Le traitement antiviral, débuté dans les 72 heures après le début de l'éruption, permet de diminuer l'intensité et la durée du zona ainsi que la durée des douleurs post-zostériennes. Il n'a pas d'impact sur l'incidence de cette complication [29, 34]. Le zona ophtalmique, qui représente 10 à 15 % des cas de zona, correspond à l'atteinte du dermatome de la cinquième paire crânienne. Il peut se compliquer de kératites et d'uvéites antérieures pouvant compromettre le pronostic visuel. Le zona est également plus fréquent et plus grave chez l'immunodéprimé [35-37].

Le vaccin zona

Le vaccin zona est un vaccin vivant atténué fabriqué à partir de la souche Oka/Merck. Cette souche, isolée chez un garçon japonais de 3 ans, a été atténuée par des passages successifs sur cultures de fibroblastes incubés à des températures différentes [38]. Elle a été utilisée dans le vaccin contre la varicelle commercialisé à partir de 1995 aux États-Unis. La tolérance au vaccin contre la varicelle est bonne. Les principaux effets secondaires après une injection sous-cutanée sont la survenue de réactions au point d'injection (érythème, douleur) et d'éruptions cutanées le plus souvent légères à modérées dans lesquelles la souche Oka a pu être mise en évidence [39, 40]. Le vaccin évite la survenue de la varicelle chez 85 % des enfants vaccinés [41].

Le vaccin zona commercialisé sous le nom de Zostavax® a été développé par Merck & Co. Inc. (MSD) à partir de la souche OKA concentrée 14 fois plus que dans le vaccin varicelle. Dans sa présentation actuelle, il est lyophilisé et doit être conservé congelé. Son administration par voie sous-cutanée doit se faire dans les 30 minutes après sa reconstitution.

Développement clinique du vaccin zona

Zostavax® a été évalué dans un essai en double-aveugle, contre placebo, incluant 38 546 sujets de plus de 60 ans [42]. Une randomisation sur l'âge des sujets (60-69 ans ou plus de 70 ans) était réalisée à l'inclusion. La médiane de suivi dans cet essai était de 3,12 années.

Effets secondaires

La tolérance du vaccin est bonne. Les réactions les plus fréquemment observées étaient les réactions au point d'injection, le plus souvent modérées : érythème (35,8 % versus 7 % dans le groupe placebo), douleur (34,5 % versus 8,5 %), œdème (26,2 % versus 4,5 %), et prurit (7,1 % versus 1 %). Les éruptions varicelleuses au point d'injection étaient plus fréquentes dans le groupe vacciné comparé aux éruptions de type varicelleux dans le groupe placebo (0,1 % versus 0,04 %). Les réactions générales étaient comparables dans les 2 groupes. Il n'y a pas eu de cas de zona secondaire au vaccin rapporté dans cet essai [42].

Des données de tolérance sont également disponibles pour la tranche d'âge 50-60 ans [43]. Une étude incluant 698 personnes de 50 à 90 ans comparait la tolérance de 2 doses du vaccin zona. Il n'y a pas eu d'événements indésirables graves liés à l'administration du produit, seulement des réactions locales légères à modérées (érythème, douleur, œdème, prurit) dans le groupe ayant reçu la dose la plus forte et dans la tranche d'âge 50-60 ans [43].

Efficacité

L'efficacité du vaccin a été évaluée sur 3 critères : (1) la sévérité du zona (intensité et durée de la douleur et de l'inconfort associés à l'éruption dans un délai de 182 jours après le début du rash) ; (2) l'incidence des douleurs post-zostériennes (douleur persistante ou apparue dans les 90 jours suivant le début de l'éruption) ; (3) l'incidence du zona. Le vaccin permet de réduire de 61,1 % [IC 95 % : 51,1-69,1] la sévérité du zona et de 66,5 % [IC 95 % : 47,5-79,2] l'incidence des douleurs post-zostériennes. La vaccination est également associée à une réduction de l'incidence du zona de 51,3 % [IC 95 % : 44,2-57,6], plus marquée chez les sujets âgés de 60-70 ans qu'au-delà de 70 ans (63,9 % versus 37,6 %). L'effet du vaccin sur la sévérité du zona reste maintenu chez les personnes de plus de 70 ans avec une réduction de 55,4 % [IC 95 % : 33,9-66,9] de l'intensité et de la durée de la douleur et de l'inconfort [42].

Vaccin zona : recommandations et perspectives

Zostavax® a obtenu l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis en mai 2006 chez les sujets de plus de 60 ans non-immunodéprimés pour la prévention du zona et des douleurs post-zostériennes.

Certaines questions restent en suspens et ce vaccin n'a pas été recommandé en France. En effet, bien que le nombre d'événements indésirables graves et liés au produit soient comparables dans les 2 bras de l'essai, plus d'événements sévères ont été observés dans le groupe vaccin que dans le groupe placebo (1,9 % versus 1,3 %). Une étude de phase 4 sera donc nécessaire pour confirmer la bonne tolérance du vaccin.

Par ailleurs, le vaccin est recommandé à partir de 60 ans. Cependant, le fait que dans l'essai, la diminution de l'incidence du zona soit surtout notée chez les 60-70 ans et moindre au-delà de 70 ans inciterait à vacciner plus tôt, à partir de 50 ans. Des études d'efficacité du vaccin chez les sujets entre 50 et 60 ans sont prévues.

La nature du vaccin contre-indique son administration à des patients immunodéprimés. En raison de l'incidence de la maladie et de ses complications dans cette population, un vaccin zona adapté à cette population présenterait un intérêt évident, et un vaccin avec une souche plus atténuée est en cours de développement. Il pourrait également être proposé, lorsque la situation clinique le permet, de vacciner contre le zona les patients devant bénéficier d'un traitement immunosuppresseur.

Conclusions

Ces deux nouveaux vaccins représentent un succès majeur de la vaccinologie du XXI^e siècle. Les vaccins contre les infections par HPV, associés à la poursuite du dépistage des lésions précancéreuses devraient permettre la réduction de l'incidence du cancer du col de l'utérus. Le vaccin zona a montré sa capacité à réduire l'incidence du zona et de sa principale complication, la persistance de douleurs post-zostériennes. Leur mise en place dans les programmes de vaccination généralisés doit s'accompagner d'une surveillance pharmaco-épidémiologique portant à la fois sur leur innocuité et l'impact de leur utilisation. Ils ouvrent la voie à l'arrivée d'autres vaccins développés grâce aux collaborations entre chercheurs académiques et industriels, immunologistes, épidémiologistes et cliniciens dans les domaines des maladies infectieuses, mais également des maladies immunologiques et du cancer. ♦

SUMMARY

Preventing the papillomavirus infectious and herpes zoster : new vaccines

Two new vaccines have been recently licensed : a quadrivalent vaccine against Human papillomavirus infections (HPV) 6, 11, 16 and 18, recommended to children from 9 years old and to young adults under the age of 26 years, and a vac-

cine against herpes zoster for adults from 60 years old onwards. A bivalent vaccine against HPV 16 and 18 will be shortly available. HPV vaccines are composed of the L1 structural proteins of 2 or 4 HPV genotypes, produced by genetic engineering and self-assembled. These inert vaccines are devoid of genetic materials and mimic the viral particle (virus-like particle, VLP). They allow, as suggested by the 4.5 to 5 years follow-up, to prevent HPV infections and the onset of pre-cancerous lesions associated with genotypes contained within the vaccine. They represent a major overhang in the vaccinology field, and, as anti-hepatitis B vaccine, will probably be effective in cancer prevention. Their use must be associated with the continued detection of cervix cancer by smears and also with the prevention of other sexually transmitted diseases. The herpes zoster vaccine is a living attenuated vaccine produced from the OKA/Merck strain already used in the vaccine against varicella. Its safety is good among persons 50 years old and over and its efficiency on lowering herpes zoster incidence, on the burden of illness and on post-herpetic neuralgia has been demonstrated in persons over 60 years old. ♦

RÉFÉRENCES

- Lowy DR, Howley PH. Papillomaviruses. In : Knipe DM, Howley PH, eds. *Fields virology*. Philadelphia, Pennsylvania, USA : Lippincott, Williams and Wilkins, 2001 : 2231-64.
- Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 518-27.
- Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen ? The international perspective. *Int J Cancer* 2004 ; 111 : 278-85.
- Peto J, Gilham C, Deacon J, et al. Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. *Br J Cancer* 2004 ; 91 : 942-53.
- Yang BH, Bray FI, Parkin DM, et al. Cervical cancer as a priority for prevention in different world regions: an evaluation using years of life lost. *Int J Cancer* 2004 ; 109 : 418-24.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999 ; 189 : 12-9.
- Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ, Frazer IH. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology* 1991 ; 185 : 251-7.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women : a randomised controlled trial. *Lancet* 2004 ; 364 : 1757-65.
- Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 1645-51.
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005 ; 6 : 271-8.
- Mao C, Koutsky LA, Ault KA, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006 ; 107 : 18-27.
- Rose RC, Reichman RC, Bonnez W. Human papillomavirus (HPV) type 11 recombinant virus-like particles induce the formation of neutralizing antibodies and detect HPV-specific antibodies in human sera. *J Gen Virol* 1994 ; 75 : 2075-9.
- Roden RB, Hubbert NL, Kirnbauer R, et al. Assessment of the serological relatedness of genital human papillomaviruses by hemagglutination inhibition. *J Virol* 1996 ; 70 : 3298-301.
- Koutsky LA, Harper DM. Current findings from prophylactic HPV vaccine trials. *Vaccine* 2006 ; 24 (suppl 3) : S114-21.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, 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. *Lancet* 2006 ; 367 : 1247-55.
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006 ; 95 : 1459-66.
- Block SL, Nolan T, Sattler C, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006 ; 118 : 2135-45.
- Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 2006 ; 24 : 5571-83.
- Poland GA, Jacobson RM, Koutsky LA, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a novel vaccine for human papillomavirus 16 : a 2-year randomized controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc* 2005 ; 80 : 601-10.
- Grunbaum JA, Kann L, Kinchen S, et al. Youth risk behavior surveillance: United States, 2003. *MMWR Surveill Summ* 2004 ; 53 : 1-96.
- Winer RL, Lee SK, Hughes JP, et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003 ; 157 : 218-26.
- Hughes JP, Garnett GP, Koutsky L. The theoretical population-level impact of a prophylactic human papillomavirus vaccine. *Epidemiology* 2002 ; 13 : 631-9.
- Hawes SE, Critchlow CW, Faye Niang MA, et al. Increased risk of high-grade cervical squamous intraepithelial lesions and invasive cervical cancer among African women with human immunodeficiency virus type 1 and 2 infections. *J Infect Dis* 2003 ; 188 : 555-63.
- Weller TH. Serial propagation *in vitro* of agents producing inclusion bodies derived from varicella and herpes zoster. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953 ; 83 : 340-6.
- Preblud SR, Orenstein WA, Bart KJ. Varicella: clinical manifestations, epidemiology, and health impact in children. *Pediatr Infect Dis* 1984 ; 3 : 505-9.
- Leclair JM, Zaia JM, Levin MJ, et al. Airborne transmission of chickenpox in a hospital. *N Engl J Med* 1980 ; 302 : 450-3.
- Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965 ; 58 : 9-20.
- Gershon A, Steinberg S, Borkowsky W, et al. Subclinical zoster: identification by serum IgM to varicella-zoster virus. *Pediatr Res* 1981 ; 15 : 610.
- Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 340-6.
- Oxman MN. Clinical manifestations of herpes zoster. In : Arvin AM, Gershon AA, eds. *Varicella zoster virus : virology and clinical management*. Cambridge, England : Cambridge University Press, 2000 : 246-75.
- Ragozzino MW, Melton LJ, Kurland LT, et al. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine* 1982 ; 61 : 310-6.
- Jung BF, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2004 ; 62 : 1545-51.
- Dworkin RH, Schmader KE. The treatment and prevention of postherpetic neuralgia. *Clin Infect Dis* 2003 ; 36 : 877-82.
- Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia: pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 32-42.
- Buchbinder SP, Katz MH, Hessel NA, et al. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1992 ; 166 : 1153-6.
- Weller TH. Varicella and herpes zoster : changing concepts of the natural history, control and importance of a not-so-benign virus (part two). *N Engl J Med* 1983 ; 309 : 1434-40.
- Glesby MJ, Moore RD, Chaisson RE. Clinical spectrum of herpes zoster in adults infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995 ; 21 : 370-5.
- Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, et al. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974 ; 2 : 1288-90.
- Hambleton S, Gershon AA. Preventing varicella-zoster disease. *Clin Microbiol Rev* 2005 ; 18 : 70-80.
- Sharrar RG, LaRossa P, Galea S, et al. The postmarketing safety profile of varicella. *Vaccine* 2001 ; 19 : 916-23.
- Vazquez M, LaRossa P, Gershon A, et al. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 955-60.
- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2271-84.
- Tyring SK, Diaz-Mitoma F, Padget LG, et al. Safety and tolerability of a high-potency zoster vaccine in adults ≥ 50 years of age. *Vaccine* 2007 ; 25 : 1877-83.

TIRÉS À PART
O. Launay