

## Le virus de la varicelle et du zona dans le système nerveux : retraite silencieuse ou guérilla permanente ?

B. Rentier, C. Sadzot-Delvaux

Laboratoire de virologie fondamentale et d'immunologie virale, Département de Microbiologie, Pathologie B23, Université de Liège, B-4000 Sart Tilman-Liège, Belgique

### Résumé

Le virus de la varicelle et du zona (VZV) est un herpèsvirus responsable de trois entités cliniques distinctes : la varicelle, le zona et les douleurs post-zostériennes. C'est le passage du virus dans le système nerveux périphérique lors de la primo-infection qui détermine les aspects neurologiques de ces maladies : complications nerveuses de la varicelle, latence du virus dans les ganglions sensoriels et réactivation en zona, suivi quelquefois de séquelles douloureuses prolongées. La prévention est obtenue grâce à une vaccination par un virus vivant atténué et la thérapeutique fait appel à des agents antiviraux spécifiques. À bien des égards, le virus de la varicelle et du zona (VZV) se comporte différemment des virus proches. En particulier, sa latence dans le système nerveux est fondamentalement différente de celle des autres herpèsvirus. La découverte récente de l'expression et de l'accumulation de certaines protéines virales régulatrices lors de sa latence, considérée jusqu'alors comme silencieuse, et la démonstration du caractère immunogène de ces protéines ouvrent des perspectives nouvelles quant à la nature de la latence et au contrôle immunitaire de la réactivation du VZV.

**Mots clés** : *Virus de la varicelle et du zona - Système nerveux.*

### Abstract

Varicella-zoster virus is a Herpesvirus responsible for three distinct clinical features : chicken pox (varicella), shingles (herpes zoster) and post-zosterian pain (post-herpetic neuralgia). Neurological aspects of these diseases such as complications of chicken pox, viral latency in sensory ganglia and reactivation as shingles with concurrent and at times subsequent prolonged pain, are the sequels of the invasion of the peripheral nervous system during primary infection. Prevention is achieved by vaccination with a live attenuated virus strain and therapy calls for specific antiviral agents. In many respects, VZV behaves differently from close relatives. In particular, viral latency in the nervous system is quite different from that of other Herpesviridae. The recent discovery of the expression and accumulation of some viral regulatory proteins during latency, although VZV latency had always been considered silent, as well as the demonstration that these proteins are immunogenic are opening new avenues to investigate the mechanisms of VZV latency and the immune control of VZV reactivation.

**Keywords** : *Varicella-zoster virus - Nervous system.*

Le virus de la varicelle et du zona (VZV) est un alphaherpèsvirus humain ubiquiste responsable de la varicelle, une maladie généralement bénigne qui atteint pratiquement l'ensemble de la population et peut entraîner des complications pneumologiques, hépatiques ou nerveuses chez l'adulte et l'adolescent ainsi que chez des patients immunodéficients. Une caractéristique extrêmement intéressante des alphaherpèsvirus réside dans leur capacité à gagner le système nerveux périphérique lors de la primo-infection et d'y établir une infection latente suivie, dans certains cas, de la réactivation du virus. Celle du VZV est à l'origine du zona, maladie éruptive aiguë dont la fréquence augmente significativement avec l'âge et dont la conséquence pathologique relativement fréquente consiste en l'apparition de douleurs chroniques intenses, réfractaires à tout traitement analgésique, les douleurs post-zostériennes (DPZ). L'interaction étroite entre le virus et le système nerveux constitue en soi un aspect extrêmement intéressant de la biologie de ce virus [pour revue, 1-3].

### Le virus et sa biologie

Sur la base de ses caractéristiques morphologiques et biologiques, le VZV est classé dans la famille des *Herpesviridae*, sous-famille des *Alphaherpesvirinae*, genre *Vari-cellovirus* [pour revue, 4]. Comme le virus *Herpes simplex* (HSV, type 1 ou 2), un autre herpèsvirus humain, le VZV est un virus enveloppé dont le génome est constitué par de l'ADN bicaténaire. Il est capable de se répliquer et de se propager rapidement dans les

cellules qui l'hébergent et de les détruire. Lorsqu'il pénètre dans les cellules nerveuses, il y établit une infection latente pouvant durer toute la vie de l'individu. Toutefois, la comparaison s'arrête là. Contrairement au HSV, le VZV infecte un éventail beaucoup plus réduit d'espèces animales, pratiquement uniquement le singe et l'homme, ce qui rend fort malaisée l'élaboration de modèles animaux de l'infection. *In vitro*, aucun type cellulaire ne peut produire une quantité importante de particules virales infectieuses, le virus restant intimement associé aux cellules et se montrant très instable lorsqu'il est libéré dans le milieu de culture par broyage mécanique ou par ultrasonication. Il est, par conséquent, très difficile d'obtenir des préparations de virus infectieux et cette difficulté a toujours constitué un obstacle sérieux pour l'étude du virus et de sa latence dans le système nerveux. On a longtemps pensé que les observations réalisées sur le HSV1 s'appliqueraient aux autres *Alphaherpesvirinae* et que ce virus pouvait être considéré comme l'archétype de la sous-famille. Il est maintenant bien clair que, s'il existe de nombreuses similitudes entre les deux virus, tant sur le plan de la morphologie que sur celui de l'ordonnement des gènes viraux dans le génome, les protéines codées par des gènes homologues n'exercent pas la même fonction. L'expression, durant la latence du VZV, d'une partie des protéines exprimées dans l'infection lytique et l'absence, chez le VZV, des fameux transcrits associés à la latence du HSV1 (*latency-associated transcripts* ou LAT) indiquent que les mécanismes moléculaires impliqués dans la latence et dans la réactivation des deux virus sont différents. Pour cette raison et quelques autres (*tableau 1*), il est donc de plus en plus évident qu'une simple extrapolation au VZV des observations faites sur le HSV ne peut qu'induire en erreur.

### Le cycle réplcatif

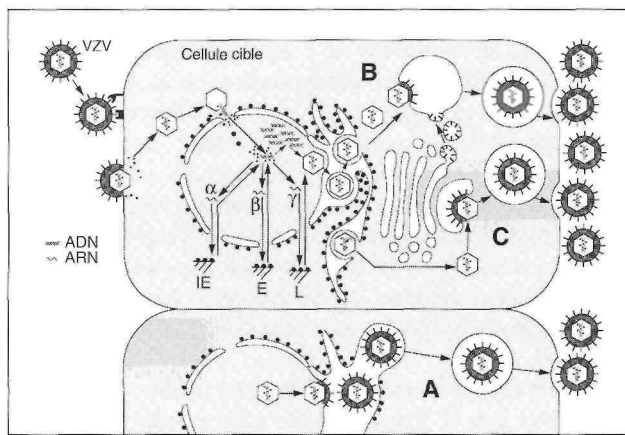
Le cycle réplcatif du VZV peut être subdivisé en trois phases désormais classiques pour les herpesvirus : 1) l'adsorption du virus sur les cellules et sa pénétration dans celles-ci, 2) la transcription des gènes viraux et la traduction des transcrits en protéines virales, 3) l'assemblage viral et la sortie de la cellule (*figure 1*).

*Tableau 1. Comparaison des propriétés du herpes simplex virus (HSV) et du virus de la varicelle et du zona (VZV)*

Propriétés	HSV	VZV
Latence : • Localisation tissulaire • Localisation cellulaire • Caractéristiques moléculaires	• Ganglion sacré/trijumeau • Neurones • Accumulation de transcrits anti-sens caractéristiques de la latence ( <i>Latency-associated transcripts</i> )	• Ganglions sensoriels • Neurones et/ou cellules satellites • Pas de LAT • Transcription réduite du génome viral • Accumulation dans le cytoplasme de protéines précoces immédiates (IE4, IE62, IE63) et précoces (ORF21p, ORF29p)
Réactivation	• Chez 20 à 50% des séropositifs • Chronique • En lésions focales • Moins fréquente chez les personnes âgées • Répliation exclusivement neuronale	• Chez 10 à 20 % des séropositifs • Unique, sauf dans les cas d'immunodépression grave • En lésions s'étendant sur la totalité d'un dermatome (rarement de 2 ou 3 dermatomes) • Plus fréquente chez les personnes âgées • Propagation du virus à de nombreuses cellules (neuronales et non neuronales) du ganglion • Accompagnée par des douleurs intenses pouvant persister pendant de nombreux mois après la disparition des lésions cutanées (DPZ).

Le virus s'adsorbe sur les cellules au moyen de récepteurs spécifiques de nature encore indéterminée, par un mécanisme qui pourrait faire intervenir l'héparan sulfate et le récepteur au mannose-6-phosphate [5-7]. Toutefois, rien n'indique que les mêmes glycoprotéines sont utilisées pour la pénétration du virus dans des types cellulaires différents. Son entrée dans les cellules nerveuses pourrait être médiée par des interactions spécifiques. Quoi qu'il en soit, l'inter-action entre les glycoprotéines virales et les récepteurs cellulaires constitue l'étape indispensable pour la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cyto-plasmique et le largage de la nucléocapside et des protéines tégmentaires dans le cytoplasme. Ces dernières migrent vers le noyau. Les nucléocapsides atteignent les pores nucléaires et y libèrent l'ADN viral. Les 72 gènes viraux, dont 3 sont présents en double copie, sont immédiatement mis en transcription dans le noyau selon un schéma précis suivant lequel

les protéines sont exprimées par vagues successives à partir de trois classes temporelles de gènes,  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ . Elles peuvent ainsi être répertoriées en protéines précoces immédiates (*immediate early* ou IE), précoces (*early* ou E) ou tardives (*late* ou L). Chez le HSV1, une protéine du tégment ( *$\alpha$  genes transcription initiation factor* ou  $\alpha$ TIF) provoque la transcription des gènes  $\alpha$ . De même, chez le VZV, les protéines précoces immédiates codées par les phases de lecture ouvertes (*open reading frames* ou ORF) portant les numéros 4, 61, 62 et 63 (les gènes sont numérotés par ordre croissant selon leur organisation dans le génome) sont exprimées dans les premières heures de l'infection, avant toute autre synthèse protéique, ce qui indique que cette phase est activée par une (ou des) enzyme(s) ou transacti-vateur(s) apporté(s) par le virion lui-même. Ces protéines jouent un rôle dans la suite de la transcription des gènes. Elles migrent vers le noyau et y induisent l'expression des gènes  $\beta$ , produisant ainsi des protéines précoces (E) avant le début de la réplication de l'ADN viral. La plupart des gènes  $\beta$  codent pour des protéines responsables du contrôle de cette réplication, telles que l'ADN polymé-rase, les synthétases de nucléotides et plusieurs kinases. C'est à ce stade qu'il est possible d'intervenir pour entraver le cycle viral. En effet, les agents antiviraux spécifiques efficaces contre le VZV sont des analogues de nucléotides, terminateurs de chaîne. Le traitement de la varicelle aiguë et du zona fut d'abord essentiellement symptomatique, jusqu'à l'introduction de la vidarabine [8], un agent antiviral spécifique, rapidement supplanté par l'aciclovir. Cette molécule, une guanosine privée de son désoxyribose mais capable d'établir un lien avec la terminaison 3'-OH libre de l'ADN viral en formation, ne permet pas l'élongation ultérieure car elle ne possède pas



**Figure 1.** Schéma du cycle réplcatif du virus de la varicelle et du zona (VZV). Le virus pénètre dans les cellules grâce à l'interaction entre les glycoprotéines virales et des récepteurs cellulaires. L'ADN viral et les protéines du tégment sont amenés dans le noyau où les gènes sont transcrits et traduits selon un schéma et en vagues successives : les gènes  $\alpha$  codent les protéines précoces immédiates (*immediate early*, IE) dont les propriétés régulatrices permettent l'expression des gènes  $\beta$  codant les protéines précoces (*early*, E) parmi lesquelles les enzymes responsables de la réplication de l'ADN. Après la réplication de l'ADN, les protéines tardives (*late*, L), protéines structurales sont exprimées à partir des gènes  $\gamma$ . Les nucléocapsides dans lesquelles l'ADN est empaqueté acquièrent leur enveloppe suivant un des trois scénarios A, B et C décrits dans le texte. L'ADN est représenté par une double hélice, l'ARN par une simple hélice, les protéines par des petits points et les glycoprotéines par des traits rectilignes (d'après Sadzot-Delvaux *ef al.*, 1999 [16], avec la permission de S. Karger, A.G.)

elle-même de 3'-OH [9]. D'autres agents fonctionnent sur un mode similaire. Combiné à l'administration d'immunoglobulines anti-VZV, l'aciclovir a permis d'éviter toute mortalité chez les enfants leucémiques infectés alors que leurs chances de survie étaient pratiquement nulles sans traitement [10]. L'infection varicelleuse et la réactivation du zona, maladies opportunistes fréquentes chez les patients atteints de sida peuvent également être enrayerées par ce traitement [11]. Toutefois, en raison des difficultés pratiques que cela impliquerait et de la faible efficacité de la forme orale, il n'est pas envisageable de recourir au traitement antiviral de manière systématique chez les enfants sains lors d'une varicelle bénigne. Il est clair qu'une vaccination universelle serait plus « rentable » qu'une utilisation généralisée d'antiviraux [12]. Après la réplication de l'ADN commence alors l'expression de gènes  $\gamma$  codant les protéines L, glycoprotéines d'enveloppe et protéines de capsid, qui vont servir à construire la particule virale. Les protéines de capsid, synthétisées au niveau des ribosomes cytoplasmiques, sont transportées dans le noyau où elles sont assemblées et constituent les capsides qui emballent les génomes viraux répliqués. Quant aux glycoprotéines, leur trajet est encore controversé [13].

La théorie classique veut qu'elles soient transportées jusqu'à la membrane interne de l'enveloppe nucléaire (*figure 1, A*). Cependant, cette interprétation laisse beaucoup à désirer car elle implique que les glycoprotéines soient

transportées indépendamment des membranes, en opposition avec les données actuelles sur la synthèse des glycoprotéines, ou alors qu'elles diffusent dans les membranes du réticulum endoplasmique vers le noyau et qu'elles atteignent la membrane interne en franchissant les pores nucléaires, évitant ainsi curieusement le passage dans le système de Golgi où les sucres acquièrent leur structure définitive.

Mais ce n'est pas le seul écueil de cette théorie. En effet, si on observe que le virus constitue effectivement son enveloppe par bourgeonnement au niveau de la membrane nucléaire interne et se retrouve ensuite sous forme de particule enveloppée dans l'espace cisternal périnucléaire, le modèle classique affirme que le virion est alors introduit dans un bourgeon de l'enveloppe virale ou du réticulum endoplasmique. Il est ainsi englobé dans une vésicule qui migre dans le cytoplasme jusqu'à la membrane cytoplasmique avec laquelle elle fusionne, libérant le virus dans le milieu extracellulaire (*figure 1, A*). Or, la microscopie électronique montre des images de fusion de l'enveloppe virale avec la membrane nucléaire externe et révèle une abondance de capsides nues dans le cytoplasme. Il a donc été proposé que ces capsides nues soient le résultat d'un désenveloppement de la particule virale transitoirement formée dans l'espace périnucléaire, et qu'un réenveloppement secondaire ait lieu au niveau d'une vésicule cytoplasmique, où le virion acquiert ses glycoprotéines définitives (*figure 1, B*) avant d'être libéré par fusion de la vésicule avec la membrane cytoplasmique [14]. Une variante de ce processus [15] consiste en un réenveloppement des capsides cytoplasmiques au niveau des citernes *trans* du Golgi qui se transforment alors en vésicules (*figure 1, C*) [pour revue, 16]. Toutefois, les systèmes expérimentaux *in vitro* étant beaucoup moins productifs de virus libre que l'épithélium cutané *in vivo*, il convient d'être prudent lorsqu'on décrit la production de virus telle qu'on peut l'observer dans ces systèmes artificiels.

### **La varicelle**

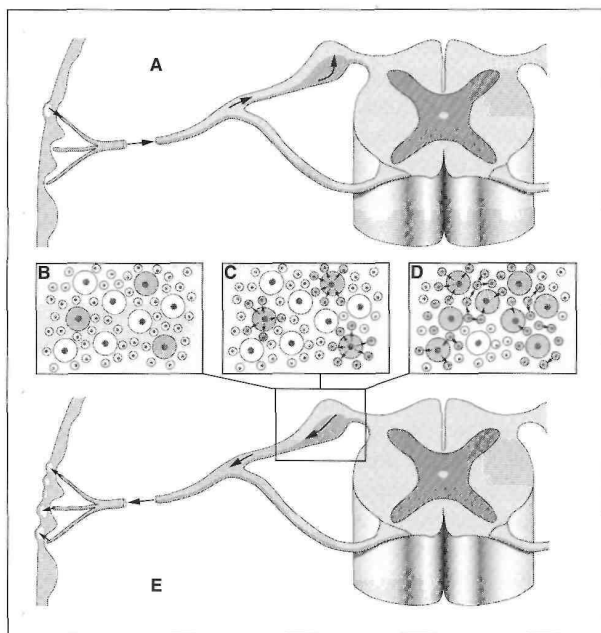
La première manifestation de la primo-infection par le VZV est la varicelle, maladie très commune et hautement contagieuse, généralement bénigne, mais pouvant occasionner, chez des enfants par ailleurs en bonne santé, des complications de gravité variable, parfois mortelles [17]. Chez les nouveau-nés, les adultes et les adolescents en bonne santé, le risque de morbidité et de mortalité est considérablement accru, et plus encore chez les patients immunocompromis, tels que les enfants atteints de cancers hématologiques chez qui ce virus provoque une infection disséminée fréquemment mortelle [18]. Les complications les plus fréquentes sont la pneumonie et les atteintes nerveuses telles que l'ataxie cérébelleuse et l'encéphalite. Le personnel soignant et les professionnels de l'éducation séronégatifs courent un risque important de primo-infection avec complications. La primo-infection durant la grossesse entraîne un syndrome varicelleux congénital dans 0,4 % des cas si elle a lieu durant les 12 premières semaines et dans 2 % des cas si elle se produit entre la 13<sup>e</sup> et la 20<sup>e</sup> semaine [19]. Un quart des fœtus peut être infecté et développer un zona dans la première année de vie [11].

L'infection varicelleuse est généralement autolimitante en raison de l'établissement d'une réponse immunitaire humorale et cellulaire, cette dernière paraissant plus efficace dans le contrôle de l'infection [20].

### **La latence**

Lors de la primo-infection, le VZV établit une latence dans les ganglions sensoriels du système nerveux périphérique, y compris dans le ganglion trijumeau, probablement chez chaque individu infecté. Tout comme les autres alphaherpèsvirus, suite à l'infection primaire, le VZV gagne le système nerveux périphérique soit par voie sanguine, soit en empruntant le flux axonal rétrograde, ces deux voies n'étant pas mutuellement exclusives [21]. Le VZV peut alors rester latent pendant de nombreuses années avant de se réactiver sous une forme éruptive généralement restreinte au dermatome correspondant au site de réactivation [21]. Diverses études réalisées par hybridation *in situ* ont permis d'estimer que le génome viral reste latent dans 0,01 à 0,03 % des cellules [22, 23], fréquence significativement plus faible que celle qui est rapportée pour le HSV1 dont le génome est détecté dans 0,2 à 4,3 % de la population neuronale [22]. Bien qu'il soit probable que la fréquence de réactivation dépende en partie du nombre de cellules dans lesquelles le virus reste latent, aucune corrélation n'a pu être établie entre l'intensité de l'éruption varicelleuse, le nombre de cellules nerveuses infectées de manière latente et la fréquence de réactivation du VZV. D'autre part, malgré la mise en évidence par hybridation *in situ* et/ou par amplification génomique du génome viral dans les ganglions sensoriels humains provenant d'autopsie, la nature exacte des cellules dans lesquelles s'établit la latence reste sujette à controverse : le génome viral a, en effet, été mis en évidence soit dans les neurones [23, 24], soit dans les cellules satellites entourant les neurones [22, 25], soit enfin dans les deux types cellulaires simultanément [26]. Le HSV, quant à lui, reste latent uniquement dans les neurones [22]. Compte tenu de la difficulté d'obtenir des ganglions, il semble extrêmement difficile de préciser la localisation cellulaire de l'infection latente. L'hypothèse selon laquelle le VZV reste latent dans les noyaux des neurones est en accord avec le site de latence généralement admis pour tous les autres alphaherpèsvirus, mais ne permet pas d'expliquer la localisation des lésions cutanées observées lors de la réactivation du VZV. En effet,

contrairement aux lésions focales provoquées par la réactivation de l'HSV1, l'éruption zosterienne s'étend en général sur l'ensemble d'un dermato-me, plus rarement sur deux ou trois. Une telle localisation implique que, lors de la réactivation, le virus doit pouvoir se propager à de nombreuses cellules du ganglion, ce qui est difficilement compatible avec une localisation strictement neuronale [27] (*figure 2*). En revanche, il est maintenant clairement établi que la latence du VZV est régie par des mécanismes moléculaires complètement différents de ceux qu'on invoque lors de la latence du HSV et des autres alphaherpèsvirus. En effet, la latence du HSV comme celle des alphaherpèsvirus PRV, EHV1 et BHV1, est caractérisée par l'accumulation, dans les neurones, de transcrits anti-sens (*latency-associated transcripts* ou LAT) résultant de la transcription d'une région extrêmement réduite du génome viral. Bien que ces transcrits soient très étroitement associés à la phase de latence, que leur présence semble moduler la capacité de réactivation du virus et qu'ils présentent un cadre de lecture ouvert, aucune protéine qui y correspond n'a pu être détectée. Le rôle de ces LAT dans l'induction ou le maintien de la latence du HSV reste donc incompris. Le VZV, quant à lui, ne présente pas de séquence homologue aux LAT et aucun transcrit antisens n'a pu être mis en évidence lors de sa latence. Celle-ci, contrairement à celle des autres alphaherpèsvirus, est caractérisée par une transcription de certains gènes viraux qui par ailleurs sont transcrits lors du cycle répliatif normal : les transcrits des gènes  $\alpha 4$ , 62, 63 ainsi que des gènes  $\beta 21$  et 29 ont été détectés par hybridation *in situ* ou par northern-blot [22, 25, 28, 29], tandis que les autres gènes  $\alpha$  et  $\beta$  ainsi que l'ensemble des gènes codant pour les protéines tardives restent silencieux. De plus, un modèle expérimental de latence du VZV (mais pas de réactivation) développé chez le rat, chez lequel l'inoculation intradermique de virus est suivie d'une infection latente dans les ganglions sensoriels [30], nous a permis de démontrer que la protéine IE63 est abondamment exprimée dans les cellules nerveuses infectées [31]. Cette mise en évidence de l'expression, pendant la latence, d'une protéine virale, codée par le même gène que lors du cycle répliatif normal, a été confirmée ultérieurement dans des ganglions humains [32].

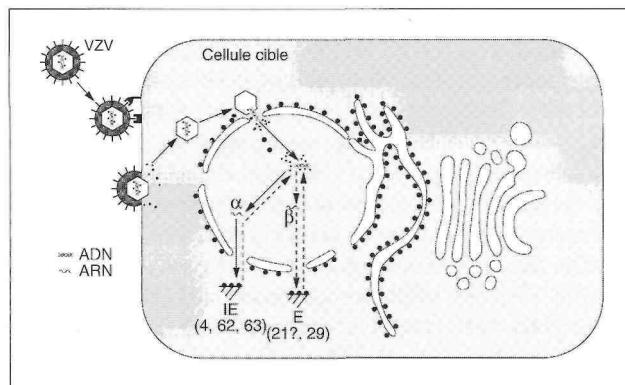


**Figure 2.** Infection du système nerveux humain par le virus de la varicelle et du zona (VZV). A) Au cours de l'épisode varicelleux, le virus se multiplie dans le tissu cutané. Probablement à la faveur d'une lésion due par exemple au grattage causé par le prurit, le virus, abondant dans les vésicules érythémateuses, pénètre au niveau de terminaisons nerveuses et remonte l'axone en empruntant le flux axonal rétrograde lent. Il atteint le corps neuronal situé dans le ganglion sensoriel dorsal correspondant. B) Dans le ganglion se côtoient neurones (les grandes cellules) et cellules gliales satellites (les petites). Le virus se trouve dans les neurones (en gris), probablement seulement dans un petit nombre d'entre eux. C) La question demeure de savoir si le virus séjourne exclusivement dans les neurones pendant la durée de la latence ou s'il se propage aux cellules satellites voisines et y reste durant toute la phase de latence. Que ce soit immédiatement ou au moment de la réactivation, le virus se transmet aux cellules satellites. D) Lors de la réactivation, il se propage dans les nombreuses cellules satellites et, de là, se transmet à de nombreux neurones. E) Le virus quitte les corps neuronaux par le flux axonal antérograde rapide et gagne la peau via les nombreux axones innervant un même dermatome. Pour cette raison, l'éruption zosterienne est plus dense que l'éruption varicelleuse, mais elle reste confinée au dermatome innervé par le ganglion qui est le siège de la réactivation virale.

Plus récemment encore, dans la logique de cette découverte et grâce à l'amélioration des outils de détection, les protéines précoces immédiates IE4 et 62, ainsi que les protéines précoces codées par les ORF21 et 29 (ORF21p et ORF29p) ont été mises en évidence dans des sections de ganglions humains en dehors de tout épisode de réactivation virale [33]. Étonnamment, ces protéines qui, pour la plupart, jouent un rôle régulateur extrêmement important dans le cycle réplcatif, présentent, lors de l'infection latente, une distribution intracellulaire inhabituelle, puisqu'elles s'accumulent dans le cytoplasme alors que leurs fonctions régulatrices requièrent une localisation nucléaire, qui est la leur lors de l'infection lytique [33]. Les raisons pour lesquelles ces protéines ne sont pas transportées efficacement dans le noyau sont loin d'être élucidées, mais ces observations permettent d'émettre deux nouvelles hypothèses quant aux mécanismes régissant l'infection latente du VZV : 1) dans les cellules nerveuses, la transcription serait bloquée par les protéines virales exprimées pendant la latence et/ou par des protéines cellulaires qu'il conviendrait de déterminer, 2) les protéines virales pourraient subir des modifications qui conduiraient à leur séquestration dans le cytoplasme et à la perte de leurs propriétés régulatrices. Quoi qu'il en soit, la latence du VZV se caractérise par un arrêt du cycle réplcatif au milieu de la phase précoce, la phase précoce immédiate étant plus ou moins complète (*figure 3*). On ne peut exclure que l'expression des protéines du VZV durant la latence soit la conséquence d'une réactivation partielle du virus liée aux conditions expérimentales qui précèdent l'observation. Toutefois, dans les mêmes conditions, on n'a pu mettre aucune protéine du HSV1 en évidence. D'autre part, la protéine VZV-IE63 est détectée chez le rat infecté, dans les ganglions fixés immédiatement après la mort de l'animal. Ces données confortent l'hypothèse d'une expression de protéines virales pendant la latence du VZV et de mécanismes moléculaires spécifiques de sa latence, faisant de ce virus un cas particulier parmi les alphaherpèsvirus.

### La réactivation : le zona et les douleurs post-zostériennes

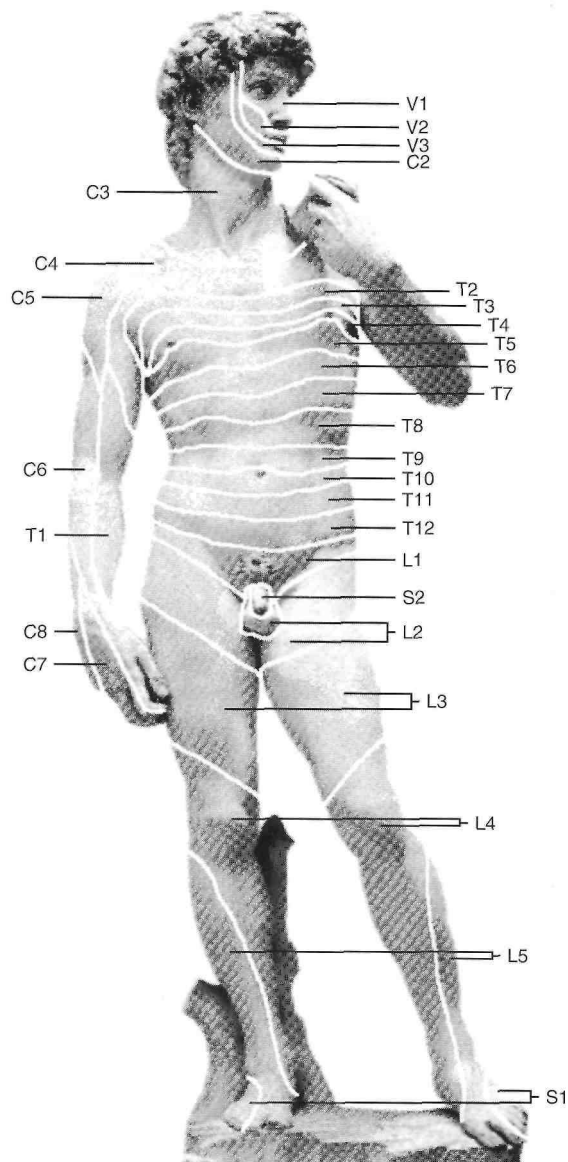
Lorsque le virus se réactive dans un ganglion, souvent à la suite d'un dysfonctionnement du système immunitaire pouvant être lié à l'âge, il provoque le zona, caractérisé par une éruption cutanée généralement limitée au dermatome innervé par ce ganglion et souvent douloureuse. Après résolution des manifestations cutanées éruptives, des séquelles douloureuses subsistent souvent, avec une fréquence augmentant avec l'âge. Ces douleurs post-zostériennes peuvent être réellement insupportables et résistent aux analgésiques. Très souvent, l'éruption cutanée elle-même est précédée par des douleurs intenses. Dans certains cas, ces douleurs, confinées à un dermatome mais non suivies d'une éruption, peuvent être le signe d'une réactivation virale dite *zoster sine herpette*. La réactivation du VZV survient chez environ 20 % des sujets séropositifs [34] et peut affecter n'importe quelle région anatomique, bien qu'elle soit plus fréquente au niveau thoracique (50-56 %) qu'au niveau cervical (11-14 %), lombaire (13-20 %), crânien et trijumeau (13-20 %) ou sacré (2-8 %) [35] (*figure 4*).



**Figure 3.** Schéma de l'infection latente par le virus de la varicelle et du zona (VZV). Le virus pénètre dans les cellules comme lors de l'infection productive. Trois gènes  $\alpha$  (4, 62 et 63) sont transcrits et traduits en protéines IE induisant l'expression d'un ou deux gènes  $\beta$  (29 et peut-être 21) codant les protéines précoces correspondantes. Le cycle s'arrête là, sans réplication de l'ADN et sans production de protéines tardives ni de particules virales (d'après Sadzot-Delvaux et al., 1999 [16], avec la permission de S. Karger, A.G., éd.).

La réactivation à partir du ganglion trijumeau entraîne fréquemment des lésions oculaires graves (zona ophtalmique) [36]. Malgré la difficulté de cerner les paramètres induisant la réactivation du VZV, les observations cliniques suggèrent une corrélation entre le risque de réactivation et le statut immunitaire, plus spécifiquement l'immunité cellulaire. Chez les sujets immunocompétents, la fréquence de réactivation du VZV augmente significativement avec l'âge : alors que la fréquence de réactivation chez les enfants de moins de 10 ans est d'environ un cas sur 1 350, elle est de 1 cas sur 100 parmi les personnes âgées de 80 à 89 ans, ce qui

signifie que le risque que court une personne vivant jusqu'à 90 ans d'avoir développé un zona au cours de sa vie est de 15 % [37]. D'autre part, l'immunodéficience (sida, leucémie...) constitue un facteur de risque important, non seulement parce que les risques de réactivation sont élevés (15 % des enfants leucémiques [38], 30 % des patients ayant subi une greffe de moelle [18], 30 % des patients infectés par le VIH [39]), mais surtout parce qu'une dissémination de l'éruption ainsi que des complications telles que pneumonie, encéphalite ou hépatite peuvent être observées.



**Figure 4.** Distribution anatomique des dermatomes humains. Le virus est le plus souvent réactivé dans les ganglions thoraciques, moins fréquemment dans les ganglions lombaires, sacrés et dans le trijumeau, enfin plus rarement dans les ganglions cervicaux.

Contrairement au HSV1 qui se réactive de façon répétitive chez un même individu et dont la fréquence de réactivation semble diminuer avec l'âge, le VZV ne se réactive généralement qu'une seule fois. Des réactivations chroniques sont observées chez les patients dont la réponse immunitaire cellulaire est fortement perturbée. Dès 1965, Hope-Simpson proposait une hypothèse basée exclusivement sur ses observations cliniques : l'infection primaire est contrôlée par la réponse immunitaire de l'hôte qui se maintient à un niveau détectable tout au long de la vie de l'individu, tout en diminuant continuellement au cours du temps. Cette diminution serait cependant contrebalancée par une restimulation fréquente du système immunitaire soit par des réactivations asymptomatiques, soit suite à des contacts avec des personnes infectées par le virus. Dans ce contexte, l'épisode zostérien apparaîtrait dans des conditions où le statut immunitaire aurait atteint un niveau trop faible pour contrôler

localement les réactivations virales [37]. Pour ancienne et intuitive qu'elle soit, cette théorie reste aujourd'hui un solide fondement de l'hypothèse d'un rôle important du système immunitaire dans le contrôle de la latence du VZV, bien qu'actuellement, on considère que la composante cellulaire de l'immunité joue le rôle clé.

Suite à la réactivation du VZV, le génome viral peut être détecté dans la majorité des cellules neuronales et non neuronales du ganglion constituant le siège de la réactivation [26], tant dans le cytoplasme que dans le noyau, ce qui contraste avec la localisation nucléaire observée pendant la phase de latence, mais correspond à la localisation du génome viral lors d'une infection lytique. Ces observations soutiennent l'hypothèse selon laquelle le virus resté latent dans les cellules non neuronales peut se réactiver et se propager dans le ganglion pour infecter un nombre important de neurones ou de cellules non neuronales. Le flux axonal permettrait alors au virus de gagner les tissus cutanés et d'y former des lésions réparties sur la totalité du dermatome correspondant [1]. Durant la période de latence, une immunité au VZV persiste. Elle pourrait être entretenue régulièrement, non seulement par les expositions fréquentes au virus exogène, mais également par la production endogène de virus à partir des sites de latence, les cellules nerveuses ou, de manière plus hypothétique, les leucocytes [40, 41]. L'expression et l'accessibilité de protéines virales dans le système nerveux, en particulier dans les ganglions sensoriels, expliquent mal une restimulation du système immunitaire. Des réactivations régulières à partir des leucocytes sont plus compatibles avec un tel phénomène, bien qu'elles n'aient jamais été clairement démontrées. Un affaiblissement de ces restimulations de l'immunité, cellulaire en particulier, expliquerait la réactivation virale brutale lors du zona. Une immunité cellulaire spécifique de la protéine IE62 a été démontrée [42] et nous avons récemment détecté une immunité cellulaire dirigée contre la protéine IE63 [43], ces deux protéines étant exprimées durant la latence, la seconde l'étant de manière abondante. Avec l'âge, l'immunité anti-IE63 semble s'affaiblir davantage que l'immunité contre les glycoprotéines virales (résultats non publiés). IE63 étant exprimée pendant la latence, son rôle dans la protection contre la réactivation virale pourrait bien être essentiel. Chez les patients immunocompétents, une des complications les plus fréquentes du zona est certainement l'apparition des DPZ, définies comme les douleurs aiguës accompagnant l'éruption et persistant au moins pendant un mois, mais parfois pendant plusieurs années après la disparition des lésions cutanées. La fréquence des DPZ augmente significativement avec l'âge : chez les patients de moins de 40 ans, elles sont rapportées dans 3,3 à 10 % des cas, alors qu'elles le sont chez 21,2 à 68 % des patients de plus de 60 ans [44]. De plus, chez ces derniers, les douleurs sont plus intenses et de plus longue durée que chez des personnes plus jeunes. En effet, la réactivation du VZV s'accompagne d'inflammation et d'ischémie ainsi que d'hémorragies intraneurales et intra-ganglionnaires [45, 46] provoquant une excitation et une sensibilisation des nocicepteurs innervant la gaine nerveuse et ganglionnaire et occasionnant des douleurs intenses, profondes et diffuses. En outre, lorsque le virus se réplique dans les ganglions sensoriels et dans les nerfs périphériques, il provoque des dommages directs aux neurones et détruit les fibres nerveuses. Des lésions de la moelle sont également observées (fibrose et atrophie de la corne postérieure, démyélinisation, perte axonale, inflammation), alors que des altérations centrales du système sympathique (sensibilisation et déafférentation) pourraient également intervenir. Cela explique aisément les douleurs du zona, de même que les douleurs prodromo-males comme celles qui accompagnent les cas mal répertoriés et probablement sous-estimés de *zoster sine herpette*, une manifestation exclusivement douloureuse de la réactivation virale en l'absence de toute éruption cutanée.

Une hyperexcitabilité des neurones de la corne postérieure de la moelle épinière due à la transmission d'influx par les nocicepteurs des fibres de type C vers la moelle les rendrait spontanément et exagérément actifs, ce qui expliquerait l'allodynie ou l'hyperesthésie, douleurs dues à un stimulus inapproprié ou faible. La persistance de douleurs chroniques après le zona se produit comme si des nocicepteurs sensibilisés ne revenaient pas à leur état normal après l'activation. Un pié-geage, au sein d'une fibrose cicatricielle, des axones en réparation après la lésion pourrait induire une activité neuronale anormale, avec un seuil de stimulation considérablement abaissé [pour revue : 47].

## **Le vaccin**

Avec l'isolement et la culture du VZV par Weller en 1952 [48], le développement d'un vaccin devenait possible. Un vaccin vivant atténué fut obtenu et mis en essai clinique au Japon en 1974 [49]. Cette même souche est actuellement utilisée aux États-Unis pour une vaccination universelle recommandée à l'ensemble de la population enfantine [50]. Une telle mesure est encore absente en Europe, où la maladie ne fait pas l'objet d'un rapport systématique et où l'absence d'information épidémiologique entraîne vraisemblablement une sous-estimation des cas et des complications.

Il a été montré que le virus vaccinal peut gagner le système nerveux périphérique, y établir une infection latente et s'y réactiver [51, 52]. Toutefois, chez les enfants leucémiques, la fréquence de réactivation de la souche vaccinale (2 %) est significativement plus faible que celle de la souche sauvage (15 %) [53]. Ces données, qui



devraient être bientôt vérifiées par les données épidémiologiques résultant de la vaccination universelle recommandée aux États-Unis depuis 1995, montrent clairement que, même si la souche vaccinale s'avère neurotrope, elle ne se réactive que rarement. Il semble cependant que le faible taux de réactivation observé chez les personnes immunocompétentes vaccinées soit à mettre en relation avec un faible taux de réplication virale et avec l'absence de lésion cutanée. En revanche, chez les personnes présentant un déficit immunitaire, les lésions cutanées sont plus fréquemment observées comme une conséquence de la vaccination [51]. Malheureusement, rien ne permet actuellement d'affirmer que le faible taux de réactivation du virus vaccinal soit dû à l'incapacité du virus à atteindre les cellules nerveuses et à y établir une infection latente, ou plutôt à sa faible capacité de réactivation.

Depuis quelques années, une expérience menée aux États-Unis consiste à vacciner des adultes volontaires séropositifs, en vue de restimuler leur immunité cellulaire et à diminuer dans cette population l'incidence du zona. Elle devrait apporter une réponse à la question du rôle de l'immunité dans la prévention des réactivations et permettre de vérifier la théorie de Hope-Simpson.

### Perspectives

Compte tenu de la biologie du VZV et de sa capacité à se réactiver après une longue phase de latence dans le système nerveux périphérique, il apparaît clairement qu'une vaccination idéale devrait stimuler une réponse immunitaire de longue durée, tout en empêchant le virus de gagner les cellules nerveuses et d'y établir une infection latente. Une telle approche requiert une meilleure connaissance des propriétés du virus et une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans le contexte des cellules nerveuses. L'identification du ou des gènes impliqués dans le neurotropisme viral est cruciale pour atteindre cet objectif. La recherche doit donc s'orienter prioritairement dans ces deux voies : la détermination des antigènes viraux qui stimulent une immunité cellulaire durable et la construction d'une souche vaccinale dépourvue des gènes responsables de la pénétration du virus dans le système nerveux, en se basant sur le postulat du caractère non essentiel des gènes du neurotropisme pour l'infection des autres types cellulaires, tant *in vivo* qu'*in vitro*. Enfin, la varicelle ayant maintenant mérité le triste titre de maladie la plus fréquemment mortelle parmi les maladies infectieuses qu'il est possible de prévenir par une vaccination, l'élaboration d'un vaccin dont l'administration universelle devrait être recommandée passe par la possibilité de l'adjoindre à une préparation multivalente déjà universelle, telle que la vaccination RRO (rougeole-rubéole-oreillons).

### Références

1. Croen KD, Straus SE. Varicella-zoster virus latency. *Annu Rev Micro-biol* 1991 ;45 : 265-85.
2. Kinchington PR. Latency of varicella-zoster virus: a persistently per-pexing state. *Frontiers in Bioscience* 1999 ; 4 : 200-11.
3. Lungu O, Annunziato PW. Varicella-zoster virus: latency and réactivation. In : Wolff MH, Schünemann S, Schmidt A. eds. *Varicella-zoster virus: molecular biology, pathogenesis and clinical aspects*, Basel: Karger, 1999 : 61-75.
4. Cohen JI, Straus SE. Varicella-zoster virus and its replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley P. eds. *Fields virology*, Philadelphia: Lippincott-Raven publishers, 1996 : 2525-45.
5. Shieh MT, WuDunn D, Montgomery RI, Esko JD, Spear PG. Cell surface receptors for herpes simplex virus are heparan sulfate proteoglycans. *J Cell Biol* 1992 ; 116 : 1273-81.
6. WuDunn D, Spear PG. Initial interaction of herpes simplex virus with cells is binding to heparan sulfate. *J Virol* 1989 ; 63 : 52-8.
7. Gabel CA, Dubey L, Steinberg SP, Sherman D, Gershon MD, Gershon AA. Varicella-zoster virus glycoprotein oligosaccharides are phosphorylated during posttranslational maturation. *J Virol* 1989 ; 63 : 4264-76.
8. Whitley R, Hilty M, Haynes R, and the NIAID Collaborative Antiviral Study Group. Vidarabine therapy of varicella in immunosuppressed patients. *J Pediatr* 1982 ; 101 : 125-31.
9. Biron KK, Elion GB. In vitro susceptibility of varicella-zoster virus to acyclovir. *Antimicrobial Agents*

*Chemother* 1980 ; 18 : 443-7.

10. Kavaliotis J, Loukou I, Trachana M, Gombakis N, Tsagaropoulou-Stigga H, Kolioukas D. Outbreak of varicella in a pédiatrie oncology unit. *Med Pediatr Oncol* 1998 ; 31 : 166-9.
11. Grose C. Varicella-zoster virus infections: chickenpox, shingles and varicella vaccine. In: glaser R, Jones JF. eds. *Herpesvirus infections*, New York: Dekker, 1994 : 117-85.
12. Bernstein HH, Rothstein EP. Clinical survey of natural varicella compared with breakthrough varicella after immunization with live attenuated varicella vaccine. *Pediatrics* 1993 ; 92 : 833-7.
13. Gershon MD, Gershon AA. Rôle of glycoproteins in varicella-zoster virus infection. In: Wolff MH, Schünemann S, Schmidt A. eds. *Varicella-zoster virus : molecular biology, pathogenesis and clinical aspects*, Basel : Karger, 1999 : 43-60.
14. Grose C. Glycoproteins encoded by varicella-zoster virus: biosynthesis, phosphorylation, and intracellular trafficking. *Annu Rev Micro-biol* 1990 ; 44 : 59-80.
15. Gershon AA, Sherman DL, Zhu Z, Gabel CA, Ambron RT, Gershon MD. Intracellular transport of newly synthesized varicella-zoster virus: final envelopment in the trans-Golgi network. *J Virol* 1994 ; 68 : 6372-90.
16. Sadzot-Delvaux C, Baudoux L, Defechereux P, Piette J, Rentier B. Overview of the replication cycle of varicella-zoster virus. In: Wolff MH, Schünemann S, Schmidt A. eds. *Varicella-zoster virus: molecular biology, pathogenesis and clinical aspects*. Basel : Karger, 1999 : 21-42.
17. From the Centers for Disease Control and Prevention. Varicella-related deaths among children-United States, 1997. *JAMA* 1998 ; 279 : 1773-4.
18. Locksley RM, Flournoy N, Sullivan KM, Meyers J. Infection with varicella-zoster virus after marrow transplantation. *J Infect Dis* 1985 ; 152: 1172-81.
19. Gershon A. Chickenpox, measles, and mumps. In: Remington J, Klein JO. eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn*. Philadelphia : Saunders, 1999 :
20. Arvin AM. Chickenpox (varicella). In: Wolff MH, Schünemann S, Schmidt A. eds. *Varicella-zoster virus : molecular biology, pathogenesis and clinical aspects*. Basel: Karger, 1999 : 96-110.
21. Cohen JI, Straus SE. Varicella-zoster virus and its replication. In: Fields BN, Knipe PM, Howley PM. eds. *Virology*, New York : Lippincott-Raven, 1996 : 2525-45.
22. Croen KD, Ostrove JM, Dragovic LJ, Straus SE. Patterns of gene expression and sites of latency in birman nerve ganglia are different for varicella-zoster and herpes simplex viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 ; 85 : 9773-7.
23. Hyman RW, Ecker JR, Tenser RB. Varicella-zoster virus RNA in human trigeminal ganglia. *Lancet* 1983 ; 2 : 814-6.
24. Gilden DH, Rozenman Y, Murray R, Devlin M, Vafai A. Détection of varicella-zoster virus nucleic acid in neurons of normal human thoracic ganglia. *Ann Neurol* 1987 ; 22 : 377-80.
25. Meier JL, Holman RP, Croen KD, Smialek JE, Straus SE. Varicella-zoster virus transcription in human trigeminal ganglia. *Virology* 1993 ; 193 : 193-200.
26. Lungu O, Annunziato PW, Gershon A, et al. Reactivated and latent varicella-zoster virus in human dorsal root ganglia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 10980-4.
27. Meier JL, Straus SE. Comparative biology of latent varicella-zoster virus and herpes simplex virus infections. *J Infect Dis* 1992 ; 166 suppl 1 : S13-23.
28. Cohrs RJ, Barbour MB, Mahalingam R, Wellish M, Gilden DH. Varicella-zoster virus (VZV) transcription

- during latency in human ganglia: prevalence of VZV gene 21 transcripts in latently infected human ganglia. *J Virol* 1995 ; 69 : 2674-8.
29. Cohrs RJ, Barbour M, Gilden DH. Varicella-zoster virus (VZV) transcription during latency in human ganglia: detection of transcripts mapping to genes 21, 29, 62, and 63 in a cDNA library enriched for VZV RNA. *J Virol* 1996 ; 70 : 2789-96.
30. Sadzot-Delvaux C, Merville-Louis MP, Delrée P, *et al.* An in vivo model of varicella-zoster virus latent infection of dorsal root ganglia. *J Neurosci Res* 1990 ; 26 : 83-9.
31. Debrus S, Sadzot-Delvaux C, Nikkels AF, Piette J, Rentier B. Varicella-zoster virus gene 63 encodes an immediate-early protein that is abundantly expressed during latency. *J Virol* 1995 ; 69 : 3240-5.
32. Mahalingam R, Wellish M, Cohrs R, *et al.* Expression of protein encoded by varicella-zoster virus open reading frame 63 in latently infected human ganglionic neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 ; 93 : 2122-4.
33. Lungu O, Panagiotidis CA, Annunziato PW, Gershon AA, Silverstein SJ. Aberrant intracellular localization of varicella-zoster virus regulatory proteins during latency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 7080-5.
34. Straus SE, Ostrove JM, Inchauspé G, *et al.* Varicella-zoster virus infections: biology, natural history, treatment and prevention. *Ann Intern Med* 1988; 108:221-37.
35. Lilie HM, Wassilew SW. Shingles (zoster). In: Wolff MH, Schünemann S, Schmidt A. eds. *Varicella-zoster virus: molecular biology, pathogenesis and clinical aspects*. Basel: Karger, 1999 : 111-27.
36. Pavan-Langston D. Herpes zoster ophtalmicus. *Neurology* 1995 ; 45 :S50-1.
37. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965 ; 58 : 9-20.
38. Feldman S, Hughes WT, Kim HY. Herpes zoster in children with cancer. *AmJDis Child* 1973 ; 126 : 178-84.
39. Veenstra J, Krol A, van Praag R. Herpes zoster, immunological deterioration and disease progression in HIV-1 infection. *AIDS* 1995 ; 9 : 1153-8.
40. Mahalingam R, Wellish M, Brucklier J, Gilden DH. Persistence of varicella-zoster virus DNA in elderly patients with postherpetic neural-gia. *J Neurovirol* 1995 ; 1 : 130-3.
41. Devlin ME, Gilden DH, Mahalingam R, Dueland AN, Cohrs R. Per-ipheral blood mononuclear cells of the elderly contain varicella-zoster virus DNA. *J Infect Dis* 1992 ; 165 : 619-22.
42. Arvin AM, Sharp M, Smith S, *et al.* Equivalent recognition of a varicella-zoster virus immediate early protein (IE62) and glycoprotein I by cytotoxic T lymphocytes of either CD4+ or CD8+ phenotype. *J Immunol* 1991 ; 146 : 257-64.
43. Sadzot-Delvaux C, Kinchington PR, Debrus S, Rentier B, Arvin AM. Récoognition of the latency-associated immediate early protein IE63 of varicella-zoster virus by human memory T lymphocytes. *J Immunol* 1997 ; 159 : 2802-6.
44. Schmader K. Postherpetic neuralgia in immunocompetent elderly people. *Vaccine* 1998 ; 16 : 1768-70.
45. Watson CPN, Morshead C, Van der Kooy D, Evans RJ. Postherpetic neuralgia: post-mortem analysis of a case. *Pain* 1988 ; 34 : 129-38.
46. Watson CPN, Deck JH, Morshead C, Van der Kooy D, Evans RJ. Post-herpetic neuralgia: further post-mortem studies of cases with and withoutpain. *Pain* 1991 ; 44 : 105-17.
47. Rentier B. Physiopathologie et pathogenèse des douleurs zosté-riennes. *Méd Mal Infect* 1998 ; 28 : 848-50.
48. Weller TH, Stoddard MB. Intranuclear inclusions bodies in cultures of human tissues inoculated with

varicella vesicle fluid. *J Immunol* 1952;68:311-9.

49. Asano Y. Varicella vaccine: the Japanese experience. / *Infect Dis* 1996; 174:S310-3.

50. From the Centers for Disease Control. National, state and urban area vaccination coverage levels among children aged 19-35 months - United States, 1997. *MMWR* 1997 ; 47 : 548-53.

51. Hardy I, Gershon AA, Steinberg P, LaRussa P. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine: a study in children with leukemia. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1545-50.

52. Plofkin S, Starr SE, Connore K, Morton D. Zoster in normal children after varicella vaccine. *J Infect Dis* 1989 ; 159 : 1000-1.

53. Brunell PA, Taylor-Wiedeman J, Geiser CK, Frierson L, Lydick E. Risk of herpes zoster in children with leukemia: varicella vaccine compared with history of chickenpox. *Pediatrics* 1986 ; 77 : 53-6.