

Le virus de la varicelle et du zona : un alphaherpesvirus pas vraiment comme les autres...

C. Sadzot-Delvaux

E. Di Valentin

S. Bontems

Université de Liège,
laboratoire de virologie fondamentale et
d'immunologie virale, Pathologie B23,
4000 Liège, Belgique
<csadzot@ulg.ac.be>

Résumé. Le virus de la varicelle et du zona (VZV) est un alphaherpesvirus qui nous est familier en raison des deux pathologies dont il est responsable : la varicelle et le zona résultant de la réactivation du virus resté latent dans les ganglions sensoriels. Parmi les quelque 120 herpèsvirus connus, seuls huit, dont le VZV et le virus de l'herpes simplex de type 1 ou 2 (HSV1, 2) infectent l'homme. Alors qu'il a été longtemps admis que les données concernant le HSV pouvaient être extrapolées au VZV, il apparaît à présent que ces deux virus diffèrent à plus d'un point, en particulier dans les mécanismes moléculaires qui régissent la latence. Leurs différences apparaissent également au niveau clinique. Dans nos contrées tempérées, le VZV est responsable d'une infection primaire très tôt dans l'enfance et sa réactivation symptomatique, très souvent unique, est plus fréquemment observée chez les individus âgés. Le HSV1, par contre, est responsable d'une primo-infection qui survient à un âge plus avancé et les épisodes de réactivation dont il est responsable sont récurrents et diminuent avec l'âge. Une meilleure connaissance de la biologie du VZV a permis de développer des antiviraux efficaces et de développer un vaccin pédiatrique dont l'efficacité a été démontrée aux États-Unis après dix ans de vaccination massive.

Mots clés : virus de la varicelle et du zona, herpesvirus, vaccin

Abstract. Varicella Zoster virus (VZV) is an alphaherpesvirus responsible for two well-known pathologies. It is indeed the etiological agent of varicella (chickenpox), a childhood infection and zoster (shingles) which results from the reactivation of the virus remained latent in sensory ganglia. Only eight of the 120 Herpesviruses described so far, among which VZV and Herpes Simplex type-1 and type 2 (HSV-1, -2), are able to infect humans. For many years, HSV-1, which has been extensively studied has been considered as the prototype of this family. Nevertheless, data accumulated over the last 15 years tend to demonstrate that VZV is quite different from its cousin, particularly concerning the mechanisms that control latency. Epidemiological data confirm the differences between these two viruses : in our temperate countries, VZV infects very young children and zoster, usually observed only once is more frequent in the elderly. On the contrary, primary infections due to HSV-1 happen later and reactivations episodes are numerous and decrease with age. A better understanding of the VZV biology has allowed to develop efficacious antiviral compounds and to produce a vaccine whose efficacy has been demonstrated in the United States where a universal varicella vaccination program has started 10 years ago.

Key words: varicella-zoster virus, herpesvirus, vaccine

Tirés à part : C. Sadzot-Delvaux

Le virus de la varicelle et du zona (VZV) nous est particulièrement familier, puisqu'il est l'agent responsable de deux pathologies très connues : la varicelle, maladie infantile survenant généralement chez les jeunes enfants, et le zona, résultant de la réactivation du virus resté latent pendant parfois de nombreuses années.

Le VZV appartient à la famille des *Herpesviridae*, regroupant près de 120 espèces largement répandues parmi les vertébrés et même les invertébrés. Parmi ces 120 herpèsvirus, seuls le VZV, les virus de l'herpès simplex de type 1 et 2 (HSV1 et 2), le cytomégalovirus (CMV), le virus d'Epstein-Barr (EBV) et les herpèsvirus humain de type 6, 7 et 8 (*human herpesvirus*, HHV 6, 7 et 8) sont capables d'infecter l'homme.

Des critères biologiques tels que la taille, la structure du virion, le tropisme, complétés par des analyses génomiques, ont permis de subdiviser les *Herpesviridae* en trois sous-classes, les *Alpha-*, *Beta-* et *Gamma-herpesvirinae*. Le VZV, tout comme les HSV1 et 2, appartient à la sous-famille des *Alphaherpesvirinae*, caractérisés entre autres par un spectre d'hôtes restreint, la capacité d'établir une infection latente dans le système nerveux périphérique et de s'y réactiver.

Contrairement aux HSV1 et 2 qui peuvent être produits aisément *in vitro*, le VZV, particulièrement instable dans le milieu extracellulaire, reste étroitement associé aux cellules et est, par conséquent, difficile à produire et à étudier. Par ailleurs, alors que des modèles expérimentaux appropriés à l'étude des diverses phases de cycle viral ont été développés dans le contexte des HSV1 et 2, il n'existe pas de modèle permettant d'étudier l'ensemble des phases du cycle viral du VZV. Les HSV1 et 2 ont donc constitué pendant longtemps des modèles pour l'étude du VZV.

Ces difficultés ont été contournées par la mise au point de modèles expérimentaux utilisant des souris immunodéficientes SCID (*severe-combined immunodeficient*) chez lesquelles des tissus humains de nature différente ont été introduits, permettant d'étudier la biologie du VZV *in vivo* [1, 2]. Par ailleurs, l'utilisation de la technologie des cosmides [3] et plus récemment celle des bacmides [4] a permis de manipuler le génome viral et d'obtenir des virus mutants, indispensables à la caractérisation des protéines virales dans un contexte d'infection. Ces approches, plus riches en enseignements que les études ayant recours à la transfection, ont ainsi permis de mettre en évidence le rôle essentiel de certaines protéines.

Malgré de nombreux points communs avec l'herpès simplex de type 1, le VZV s'affiche maintenant comme un virus présentant des caractéristiques qui lui sont propres, en particulier lors de la phase de latence.

Le VZV mis à nu

Comme tous les herpèsvirus, le VZV est un virus enveloppé dont le génome est constitué d'ADN bicaténaire, protégé par la capsid, elle-même entourée par le tégument, structure amorphe riche en protéines, libérées dans la cellule infectée pour amorcer le cycle infectieux. Chez le VZV, les protéines IE4, IE62, IE63, ORF9p, ORF10p codées respectivement par les ORF (*open reading frames*, cadres de lecture ouverts) 4, 62/71, 63/70, 9 et 10, ainsi que les protéines kinases codées par les ORF47 et ORF66 ont été identifiées dans le tégument (*figure 1*).

Le génome du VZV, complètement séquencé par Davison et Scott en 1986, est constitué de 125 000 paires de bases au sein desquelles les auteurs ont dénombré 71 cadres de

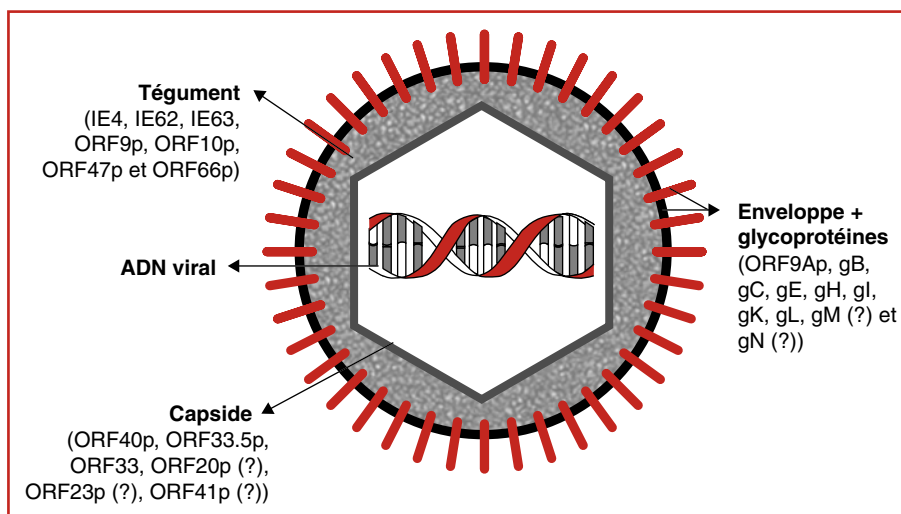


Figure 1. Représentation schématique du virus de la varicelle et du zona.

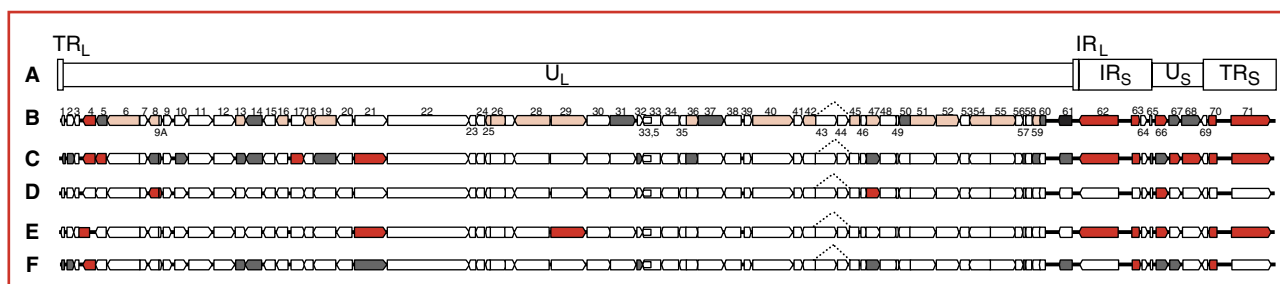


Figure 2. Organisation générale du génome du virus de la varicelle et du zona : **A)** Le génome du VZV est composé de segments uniques longs et courts (U_L et U_S) flanqués de régions répétitives internes et externes (TR_L , IR_L , IR_S et TR_S) ; **B)** 71 cadres de lecture ouverts constituent le génome et codent pour des protéines précoces immédiates (*immediate early*, IE) (noir), précoces (*early*, E) (gris) ou tardives (*late*, L) (rose). Par homologie avec HSV1, l'ORF61 (noir) est supposé coder pour une protéine précoce immédiate, bien que cela n'ait pas été démontré à ce jour. Le rôle essentiel (rouge) ou non (gris) de certaines des protéines virales a été démontré *in vitro* (**C**) ou *in vivo* (**D**). Les protéines IE et certaines protéines E sont exprimées pendant la latence (**E**). Certaines protéines se sont avérées essentielles (rouge) pour l'établissement de la latence tandis que d'autres ne sont pas requises (gris) (**F**).

lecture ouverts, dont trois présents en double copie (ORF62/71, 63/70 et 64/69). Ces ORF sont organisés en régions uniques longue (U_L) et courte (U_S) flanquées de régions répétées (TR et IR) (figure 2A).

Plus récemment, trois ORF supplémentaires ont été mis en évidence, soit les ORF9A [5], 33.5 [6] et ORFS/L [7] codant respectivement pour une protéine d'enveloppe, une protéine *scaffold* de la capsid et une protéine cytoplasmique dont la fonction n'a pas encore été identifiée. A l'heure actuelle, seule une petite moitié des quelques 70 protéines virales a été caractérisée (tableau 1).

De tous les *Alphaherpesvirus*, le VZV semble être le plus stable du point de vue génétique, son génome étant estimé 10 à 40 fois plus stable que celui de HSV et du CMV respectivement [8]. Seules des différences mineures, qui ne semblent pas altérer ses propriétés ou son antigénicité, ont été mises en évidence permettant de définir essentiellement trois génotypes désignés E (européens), J (japonais) et M (mosaic) [9]. Cette stabilité pourrait être mise en relation avec les propriétés biologiques du virus : hautement infectieux, il infecte de larges populations naïves et y établit une infection latente au cours de laquelle des réactivations subcliniques probablement moins fréquentes que dans le cas d'autres alphaherpesvirus sont observées. Le nombre relativement limité de cycles de réplication virale au cours de la vie d'un individu pourrait donc restreindre les chances d'introduire des mutations dans le génome viral et expliquer sa relative stabilité.

Malgré cette apparente stabilité, des modifications génétiques plus importantes ont été observées dans l'ORF68 codant pour la gE [10]. Mise en évidence dans les années 1990 chez un jeune patient américain, une souche virale mutée, dont la mutation conduit à la perte d'un épitope B, a été à nouveau récemment isolée à Vancouver au Canada. Outre la perte d'un épitope B, cette mutation conduit à un phénotype particulier discernable en microscopie électronique et

semble conférer au virus un avantage, puisqu'il se réplique plus rapidement que les souches virales sauvages dont il diffère.

La primo-infection : des voies respiratoires aux lésions cutanées

La varicelle constitue la première manifestation clinique de l'infection par le VZV. Parmi les 8 herpèsvirus humains, le VZV est le seul à être transmis par aérosol, les voies respiratoires constituant la porte d'entrée. Au cours d'une première virémie, il se réplique localement dans les voies respiratoires et les ganglions lymphatiques avant de gagner divers organes au cours d'une seconde virémie (figure 3A). Cette période d'incubation, qui dure environ 14 à 16 jours, est suivie d'une éruption cutanée généralisée qui est dans la plupart des cas rapidement contrôlée par le système immunitaire.

Dans nos régions tempérées, la varicelle est généralement contractée dès la jeune enfance et présente une saisonnalité tout à fait caractéristique puisque les cas sont observés préférentiellement dès la fin de l'hiver et au début du printemps. Une étude épidémiologique récente réalisée en France confirme que près de 90 % des enfants de 8 ans ont rencontré le VZV et sont naturellement immunisés [9]. Ces données sont en accord avec la situation observée dans l'ensemble des régions tempérées où seuls 5 % de la population adulte restent susceptibles au virus. Par contre, dans les régions tropicales, la séroprévalence parmi les individus de moins de 24 ans n'est que de 50 %. Dès lors, les jeunes adultes issus de ces régions tropicales présentent un risque élevé d'infection par le VZV lors d'immigration vers les régions tempérées.

De ce point de vue, le VZV diffère donc clairement de l'herpès simplex. En effet, si l'infection par le HSV sur-

Tableau 1. Gènes du virus de la varicelle et du zona. Seule la moitié des protéines codées par le VZV ont été identifiées à ce jour. La plupart des gènes du VZV (*open reading frame* ou ORF) présentent une homologie avec les gènes du HSV1

VZV	HSV1	Fonction
ORF1	-	protéine membranaire
ORF2	-	phosphoprotéine membranaire
ORF4	UL54 (codant pour ICP27)	transactivateur
ORF5	UL53	gK
ORF6	UL52	Hélicase primase ?
ORF8	UL50	dUTPase
ORF9	UL49	protéine du tégument, participant à l'assemblage
ORF9A	UL49A	protéine de l'enveloppe
ORF10	UL48 (codant pour VP16)	transactivateur
ORF13	-	thymidylate synthétase
ORF14	UL44	gC
ORF16	UL42	Facteur de la polymérase virale ?
ORF18	UL40	petite sous-unité de la ribonucléotide réductase
ORF19	UL39	grande sous-unité de la ribonucléotide réductase
ORF28	UL30	ADN polymérase
ORF29	UL29 (codant pour ICP8)	Protéine liant l'ADN simple brin
ORF31	UL27	gB
ORF32	-	rôle inconnu, substrat de la kinase de l'ORF47
ORF33	UL26	protéase
ORF33.5	UL26.5	protéine d'assemblage
ORF36	UL23	thymidine kinase
ORF37	UL22	gH
ORF40	UL19	protéine majeure de la nucléocapside
ORF47	UL13	protéine kinase
ORF51	UL9	OBP (<i>origin-binding protein</i>)
ORF52	UL8	hélicase/primase ?
ORF55	UL5	hélicase ?
ORF59	UL2	ADN uracile glycosylase
ORF60	UL1	gL
ORF61	RL2 (codant pour ICP0)	transactivateur, transrépresseur
ORF62 et 71	RS1 (codant pour ICP4)	transactivateur
ORF63 et 70	US1 (codant pour ICP22)	protéine régulatrice
ORF66	US3	protéine kinase
ORF67	US7	gI
ORF68	US8	gE

vient tôt dans l'enfance dans les populations pauvres, elle est significativement plus tardive dans les populations aisées, comme l'indique la séroprévalence pour le HSV1

qui n'atteint que 40 à 60 % chez les adultes. De plus, la primo-infection par le HSV est souvent asymptomatique et ne présente aucune saisonnalité.

Lorsqu'elle est contractée à un âge plus avancé, la varicelle est généralement plus sévère, en particulier chez les individus immunodéprimés. En France, le taux spécifique de complications pour la période de 1994-2003 est de 3 % pour les enfants de 0 à 14 ans et de 6 % pour les individus de plus de 15 ans [9]. Les complications les plus fréquentes sont dues à une surinfection bactérienne, mais le VZV peut également être associé à diverses autres pathologies (méningites, néphrites...), voire être létal dans les cas graves. Il peut également être à l'origine de varicelle congénitale, en particulier lorsque la varicelle maternelle survient avant la 24^e semaine de grossesse. Des formes graves d'infection du nouveau-né, nécessitant un traitement antiviral, peuvent survenir dans des cas d'infection maternelle survenue moins de 5 jours avant ou juste après la naissance.

Des études *in vitro* complétées par des études *in vivo* dans le modèle *SCID-hu mice* ont permis de poser des hypothèses quant à la nature des cellules impliquées dans la dissémination du virus depuis les muqueuses des voies respiratoires jusqu'à la peau [2, 10].

Une des premières cellules rencontrées par le virus au niveau des voies respiratoires est sans aucun doute la cellule dendritique. Les cellules dendritiques immatures, présentes en périphérie, expriment de faibles taux de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, CMH I et II, et de molécules costimulatrices CD80 et CD86, nécessaires respectivement à la présentation des antigènes et à l'activation des lymphocytes T naïfs. Après avoir capté un antigène étranger, les cellules dendritiques immatures migrent vers les organes lymphoïdes secondaires où elles deviennent matures. La maturation des cellules dendritiques se traduit par une diminution de leur capacité à phagocyter et à apprêter les antigènes étrangers et, surtout, d'une augmentation de l'expression à leur surface des molécules CMH I et II, des molécules costimulatrices CD80, CD86 et des molécules d'adhésion telle ICAM1 (CD54). Abendroth *et al.* [10] ont montré que les cellules dendritiques immatures constituent une cible pour le VZV qui peut s'y répliquer efficacement. Les cellules dendritiques infectées acquerraient la capacité de migrer vers les organes lymphoïdes secondaires, d'y établir des contacts avec les cellules T et de les infecter, permettant ainsi la dissémination du virus dans tout l'organisme. Il est intéressant de noter que les lymphocytes T CD4⁺ mémoire exprimant le chimiorécepteur CCR4 et la molécule CLA (*cutaneous leucocyte antigen*) constituent la cible préférentielle du virus, l'infection ne semblant pas modifier leur tropisme [11]. Bien que les mécanismes permettant au virus de passer des lymphocytes T infectés aux différents tissus ne soient pas identifiés, l'hypothèse de la dissémination *via* les lymphocytes est

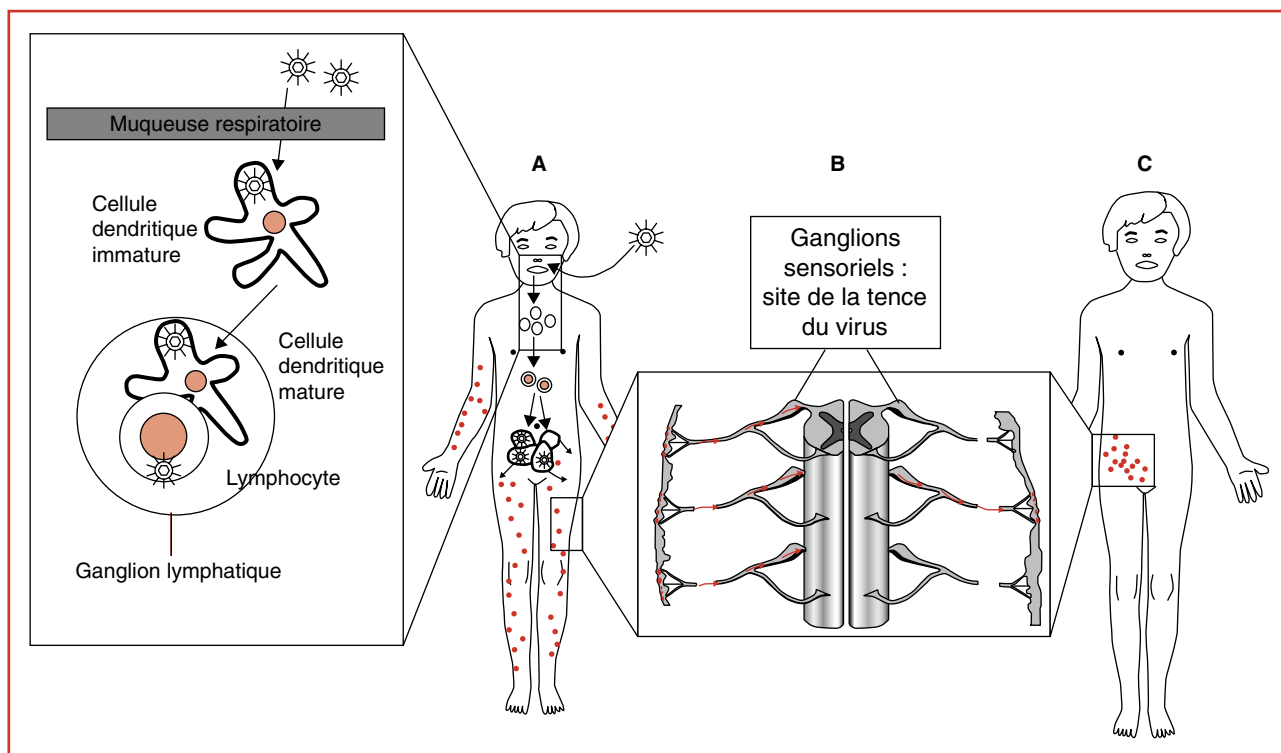


Figure 3. Modèle de la pathogenèse du virus de la varicelle et du zona. Après pénétration par les voies respiratoires, le virus infecte les cellules dendritiques présentes en périphérie. Les cellules dendritiques infectées migrent alors vers les ganglions lymphatiques où elles infectent les lymphocytes avec lesquels elles interagissent. Ces lymphocytes assurent alors la dissémination du virus vers divers organes et vers la peau, provoquant ainsi les lésions cutanées caractéristiques de la varicelle (A). Le virus peut utiliser le flux axonal rétrograde et gagner les ganglions sensoriels, siège de l'infection latente (B). Après un temps variable et en réponse à des stimuli inconnus, le virus peut se réactiver à partir d'un ganglion, gagner le dermatome correspondant et y être responsable de lésions cutanées qui restent localisées (C).

appuyée par la mise en évidence de virus infectieux dans les cellules mononucléées du sang, principalement les lymphocytes T, pendant la période qui précède l'éruption cutanée [12]. La détection de cellules dendritiques infectées au sein de lésions cutanées devrait permettre de valider ce modèle.

L'éruption cutanée qui fait suite à cette virémie se développe en 3 à 7 vagues successives justifiant ainsi la présence simultanée de lésions à différents stades. Des biopsies réalisées sur des lésions cutanées révèlent la présence de composants viraux dans divers types de cellules. Au niveau cutané, les cellules constituant la cible principale du virus sont les cellules épithéliales, mais des composants viraux peuvent être observés dans les cellules endothéliales, les kératinocytes, les sébocytes, les cellules de Langerhans, les dendrocytes ainsi que dans les cellules de la lignée monocyttaire. Enfin, les protéines virales peuvent être mises en évidence dans les nerfs et les dendrocytes périmébraux, rendant probablement compte de la dissémination du virus vers le système nerveux périphérique.

L'infection productive qui permet la production et la dissémination du virus pendant cette primo-infection a été lar-

gement étudiée *in vitro* dans divers modèles cellulaires. Bien que les propriétés de certaines protéines virales puissent dépendre du type cellulaire utilisé, le cycle productif du VZV répond au schéma décrit pour le HSV (figure 4).

Le cycle lytique du VZV débute par l'adsorption de virions sur la membrane cytoplasmique de la cellule via l'interaction entre les glycoprotéines virales et des récepteurs cellulaires. Alors que le HSV exprime 12 glycoprotéines, le VZV n'en n'exprimerait que 7 (gB, gC, gE, gH, gI, gK et gL), les glycoprotéines gM et gN restant hypothétiques. L'attachement du virus pourrait être médié par la protéine gB, capable de se fixer sur un récepteur cellulaire (HSPG, *heparan sulfate proteoglycans*), ce que semble confirmer l'inhibition de l'infection en présence d'héparine. Quatre autres glycoprotéines virales (gB, gE, gH et gI) contiennent du mannose-6-phosphate (Man-6-P) et pourraient constituer des ligands pour le récepteur au Man-6-P exprimé à la surface cellulaire. L'absence des glycoprotéines gD, gJ et gG chez le VZV laisse supposer que les mécanismes de pénétration et/ou de propagation de ces deux virus impliquent des mécanismes moléculaires différents [13].

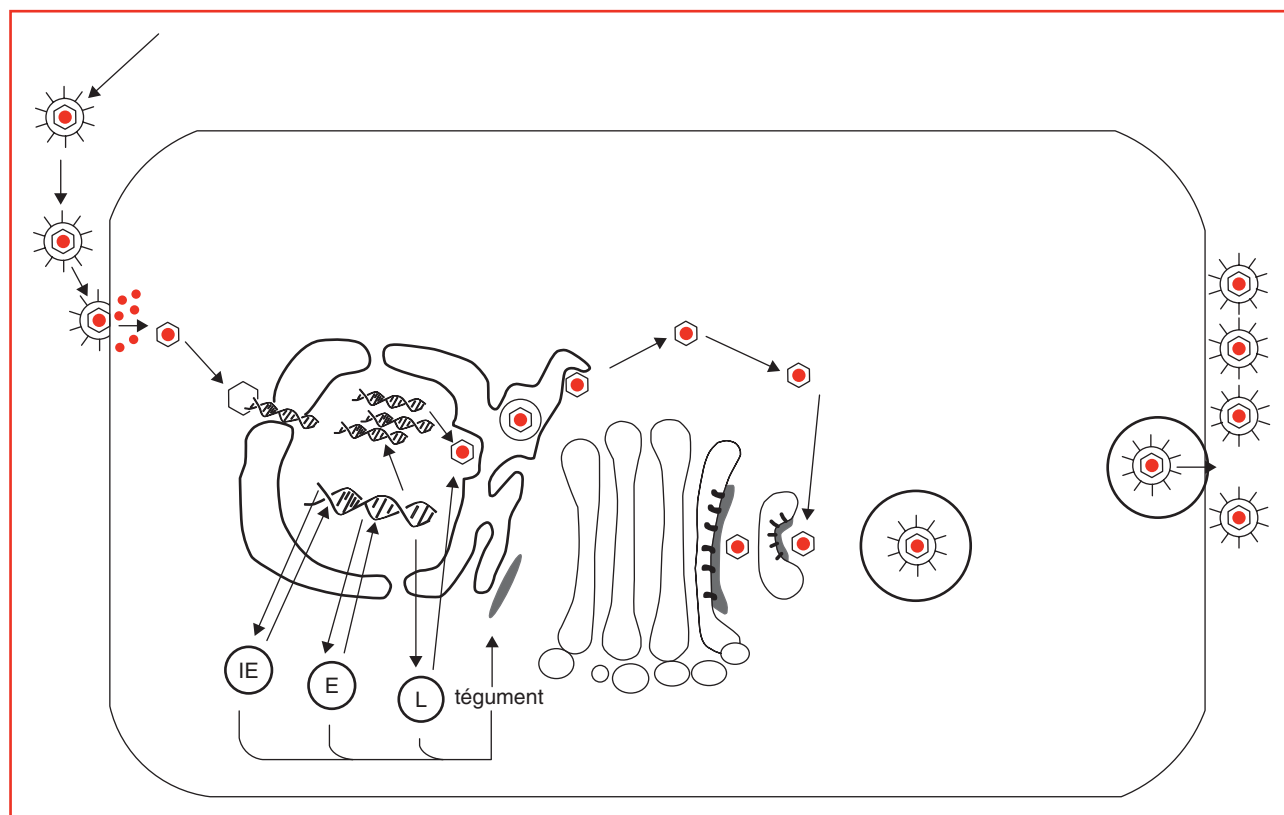


Figure 4. Cycle réplcatif du virus de la varicelle et du zona. Le virus pénètre dans la cellule libérant son génome et les protéines du tégment. Les composants viraux sont amenés au noyau, ce qui permet d'amorcer la synthèse des protéines virales en trois vagues successives. Les protéines précoces immédiates (*immediate early*, IE) sont exprimées les premières et régulent l'expression des gènes précoces (*early*, E) codant pour les enzymes nécessaires à la réplcation de l'ADN. Celle-ci est suivie par la synthèse des protéines tardives (*late*, L), protéines structurales. Les capsides dans lesquelles l'ADN est empaqueté sont alors assemblées dans le noyau, avant d'acquérir le tégment et l'enveloppe dans laquelle sont insérées les glycoprotéines virales.

La fusion de l'enveloppe virale avec l'enveloppe cellulaire permet la libération dans le cytoplasme de la capside et des protéines du tégment, parmi lesquelles on distingue les protéines régulatrices. Les composants viraux migrent ensuite vers le noyau où la capside déverse son contenu par un mécanisme non décrit à ce jour. Lorsque l'ADN viral a atteint le noyau, l'expression des gènes viraux peut commencer.

Par analogie avec le HSV1, les gènes du VZV sont divisés en trois classes suivant la cinétique de leur expression (*figure 2Bb*) : on distingue ainsi les gènes précoces immédiats (*immediate early*, IE), précoces (*early*, E) et tardifs (*late*, L). Les premiers gènes transcrits par l'ARN polymérase II de l'hôte, en l'absence de synthèse protéique *de novo*, sont les gènes précoces immédiats (IE) dont les produits exercent une fonction régulatrice.

À ce jour, seules les protéines IE4, IE62 et IE63 ont été caractérisées comme étant des protéines précoces immédiates, essentielles à la réplcation du virus [14-16].

La protéine IE62, codée à la fois par les ORF62 et 71, est le facteur de transcription principal du VZV. Elle est capable de transactiver de manière importante l'expression de nombreux gènes viraux appartenant à chacune des trois classes de gènes et peut, suivant le type cellulaire étudié, réguler positivement ou négativement son propre promoteur. Capable de se fixer à l'ADN, elle interagit avec des facteurs de transcription cellulaires tels que USF, SP1, TFIIB et TBP et se lie aux protéines virales IE4, IE63 et ORF47p.

La protéine IE62 agit en synergie avec le produit de l'ORF4 qui exerce elle-même une activité régulatrice post-transcriptionnelle qui pourrait être similaire à celle de la protéine ICP27, son homologue chez le HSV1 [14].

Tout comme la protéine IE62, la protéine IE63 est produite à partir d'un gène diploïde (ORF63 et 70). Elle constitue la cible de plusieurs kinases cellulaires (CKI, CKII, cdk1, cdk5) [17, 18] ou virale (ORF47p) [19]. Ses propriétés régulatrices sont assez controversées : alors que certains auteurs montrent qu'elle agit comme activateur de la trans-

cription en présence ou non d'IE62 [20], d'autres montrent qu'elle possède une activité répressive sur divers promoteurs viraux ou cellulaires [21]. Cette activité répressive, qui dépend de l'état de phosphorylation de la protéine IE63, s'exerce *via* l'interaction avec différents composants de l'appareil basal de la transcription cellulaire dont l'ARN polymérase II [17, 18, 21].

Une fois synthétisées, ces protéines IE gagnent le noyau pour réguler l'expression des gènes précoces (E) codant pour des protéines impliquées dans la réplication de l'ADN. Parmi ces protéines précoces, on note la présence des kinases ORF47p et ORF66p, de la thymidine kinase (ORF36) et de l'ADN polymérase (ORF16 et 28) ; cette dernière constitue la cible des molécules antivirales utilisées dans le traitement de l'infection par le VZV.

Après réplication de l'ADN, les gènes tardifs (L) sont exprimés, toujours sous le contrôle des protéines régulatrices précoces immédiates. Ils codent majoritairement pour des protéines de structure, comme les protéines de la capsid et les glycoprotéines de l'enveloppe. Ces protéines sont acheminées dans le noyau où elles sont assemblées pour former de nouvelles capsides virales dans lesquelles une copie du génome est intégrée.

Les capsides néosynthétisées migrent ensuite vers la membrane interne périmoléculaire au niveau de laquelle elles bourgeonnent, se retrouvant ainsi dans l'espace périmoléculaire. Les capsides ayant ainsi acquis une enveloppe provisoire transitent dans le réticulum endoplasmique rugueux (RER) qu'elles quittent en perdant cette enveloppe provisoire pour gagner la partie *trans* de l'appareil de Golgi. Les capsides sont alors concentrées sur la surface concave de l'appareil de Golgi où sont également présentes les glycoprotéines virales et les protéines tégumentaires. Les membranes du Golgi se referment autour des capsides qui acquièrent ainsi leur enveloppe définitive et sont enfin libérées dans l'espace extracellulaire par fusion de la vésicule de transport avec la membrane cellulaire.

L'obtention de virus mutants a permis de préciser le rôle et le caractère essentiel ou non de nombreuses protéines virales. Il est cependant important de préciser que les propriétés de certaines de ces protéines semblent dépendre de la nature des cellules cibles, certaines protéines apparaissant non essentielles *in vitro* (figure 2C) alors qu'elles semblent essentielles *in vivo* (figure 2D).

La latence : une partie de cache-cache efficace à laquelle la réactivation met fin

Suite à la primo-infection, le virus particulièrement abondant au niveau des vésicules cutanées peut gagner les ganglions sensoriels *via* le flux axonal rétrograde. On ne peut cependant pas exclure que le virus gagne le système ner-

veux périphérique directement, transporté par les lymphocytes infectés lors de la première virémie. Une fois dans les ganglions sensoriels, généralement cervicaux, thoraciques et trijumeaux, il s'installe dans un état quiescent (figure 3B). Malgré de nombreux travaux ayant pour but l'identification des cellules supportant l'infection latente, cette question est toujours en suspens, laissant penser que le virus reste latent tant dans les neurones que dans les cellules satellites [22].

La latence constitue une caractéristique des herpèsvirus leur permettant de prévenir leur élimination complète suite à la première infection. Il est tentant de penser que la capacité du virus à établir une infection latente a constitué, au cours de l'évolution, un atout majeur, assurant sa subsistance et sa propagation au sein de communautés probablement éparpillées.

Le VZV ne se réactive généralement de manière symptomatique qu'une seule fois au cours de la vie, provoquant ainsi le zona, infection cutanée le plus souvent limitée à un seul dermatome. Il fait cependant très probablement l'objet de réactivations subcliniques périodiques difficilement détectables. Par contre, le HSV1 se réactive de nombreuses fois en réponse à des stimuli qui perturbent les fonctions neuronales ou à différents facteurs tels que les radiations UV ou l'hyperthermie. De telles différences entre le HSV et le VZV suggèrent que les mécanismes moléculaires impliqués dans la latence de ces deux herpèsvirus sont différents [23].

Le zona, qui survient généralement dans un contexte de déficit immunitaire, est plus fréquent chez les personnes âgées ou dans des situations pathologiques affectant le statut immunitaire. Les particules virales infectieuses produites lors de la réactivation regagnent la peau *via* le flux axonal antérograde. Elles y provoquent des lésions cutanées synchrones et localisées au dermatome correspondant au territoire d'innervation du ganglion à partir duquel le virus s'est réactivé (figure 3C). Très souvent, la réactivation est accompagnée de douleurs qui peuvent subsister parfois pendant de très longues périodes après la disparition des lésions cutanées. Ces névralgies post-herpétiques (*post-herpetic neuralgia*, PHN), dues à une destruction de cellules nerveuses ou à un environnement pro-inflammatoire, peuvent cependant être diminuées, voire évitées, si un traitement antiviral approprié est administré dès les premiers signes de réactivation, soit 48 à 72 heures après le début de l'éruption. Chez les individus immunodéprimés, les lésions cutanées résultant de la réactivation du VZV dans un contexte où le virus est inefficacement contrôlé par le système immunitaire ne sont généralement pas limitées anatomiquement et l'infection peut se disséminer et infecter plusieurs métamères, voire conduire à une infection polyviscérale.

La latence résulte très certainement d'un équilibre délicat entre facteurs viraux, cellulaires et immunitaires. En l'absence d'un modèle expérimental reproduisant à la fois la mise en latence et la réactivation, les chercheurs ont eu recours à divers modèles fournissant des informations partielles mais complémentaires sur les bases moléculaires de l'établissement et du maintien de la latence, de la réactivation et même des douleurs post-herpétiques qui accompagnent très souvent la réactivation virale. Ainsi, les données obtenues à partir de biopsies humaines ont été complétées par des expériences *in vitro* utilisant des cultures de cellules nerveuses de ganglions sensoriels fœtaux humains, des cellules nerveuses de rat immortalisées et capables de se différencier et, plus récemment, des cultures de ganglions entériques de souris. Ces informations précieuses ont été complétées par des études réalisées *in vivo* chez le rat ou la souris SCID chez laquelle des ganglions humains ont été greffés [1, 24].

Durant l'infection latente, l'ADN du VZV dont le nombre de copies par neurone est estimé entre 14 à 1390, est maintenu intact au sein des cellules, généralement sous forme épisomale, comme c'est également le cas pour les HSV. Par contre, alors que la latence des HSV1 et 2 est caractérisée par l'accumulation de transcrits antisens appelé LAT (*latency associated transcripts*), le VZV ne produit aucun ARN antisens pendant cette phase quiescente, ce qui le distingue très clairement des autres alpha-herpèsvirus. La latence du VZV est caractérisée par l'accumulation dans le cytoplasme de protéines précoces immédiates (IE4, IE62 et IE63) et immédiates (ORF21p, ORF29p et ORF66p) (*figure 2E*). Tout semble se passer comme si, pour des raisons qui restent à identifier, le cycle infectieux était bloqué au milieu de la phase *early* [25]. Des données récentes suggèrent que la protéine IE63 pourrait jouer un rôle crucial dans l'établissement de cette phase de latence [26], alors que ni les protéines ORF21p et ORF66p, ORF61p, ORF47p et ORF10p [27], ni les glycoprotéines gC et gI ne seraient essentielles dans l'établissement de la latence (*figure 2f*). Par ailleurs, Hood *et al.* [28] ont montré que la protéine IE63 présente des propriétés anti-apoptotiques qui permettraient aux neurones de survivre à l'infection.

L'ensemble de ces observations a permis de progresser dans la compréhension des mécanismes complexes présidant à la latence du virus, sans toutefois pouvoir à ce jour expliquer cette partie de cache-cache qui peut parfois durer de très longues périodes.

Le VZV : un virus contre lequel les défenses s'organisent

Dès l'entrée du virus dans l'organisme, le système immunitaire est alerté, mettant en place les mécanismes de la

réponse innée d'abord et de la réponse adaptative humorale et cellulaire ensuite.

Incapable de contrôler l'infection, la réponse innée est cependant cruciale dans les premiers jours de l'infection, d'une part pour freiner la progression du virus, d'autre part pour permettre l'activation de la réponse immune adaptative.

La réponse innée, peu étudiée jusqu'à il y a peu au profit de la caractérisation de la réponse adaptative, est à présent perçue comme un élément clé du contrôle des infections. Elle met en jeu les cellules NK, les cellules dendritiques et des cellules exprimant des récepteurs impliqués dans la reconnaissance de signatures moléculaires conservées. Parmi ces récepteurs, on trouve les récepteurs membranaires TLR (*Toll-like receptor*) via lesquels divers facteurs de transcription sont activés conduisant ainsi à l'expression de nombreux gènes de l'inflammation.

La participation des cellules NK, qui constituent jusqu'à 15 % des lymphocytes circulants, semble importante, comme le suggèrent les observations cliniques de patients chez lesquels un déficit de cellules NK se traduit par une varicelle sévère [12].

Comme mentionné précédemment, les cellules dendritiques constituent une cible pour le virus. Présentes dans de nombreux tissus, elles sont confrontées au virus dès le début de l'infection. Le virus peut s'y répliquer ou être phagocyté, ce qui conduit à la maturation des cellules dendritiques qui acquièrent alors la capacité d'activer les cellules T.

Enfin, des composants viraux dont la nature n'est pas connue à ce jour constituent des ligands pour le TLR2, exprimé à la surface de nombreuses cellules, en particulier des monocytes/macrophages. Cette interaction avec des récepteurs membranaires active des voies de signalisation, permettant l'expression de nombreux gènes pro-inflammatoires [29].

Le recrutement des cellules de la réponse innée et leur activation permettent l'enclenchement de la réponse adaptative humorale et cellulaire pour lesquelles les glycoprotéines et les protéines IE62 et IE63 constituent les principales cibles. Cette réponse immune complexe permet, dans la plupart des cas, le contrôle de l'infection et assure très certainement le maintien de la latence et le contrôle des réactivations asymptomatiques. En effet, les anticorps et les cellules mémoire spécifiques restent détectables, même de nombreuses années après l'épisode varicelleux. La réponse immunitaire est par ailleurs régulièrement stimulée lors de contacts avec le virus circulant dans la population ou grâce à des réactivations asymptomatiques du virus resté latent et son affaiblissement constitue un terrain favorable à l'apparition du zona. Déjà en 1965, Hope Simpson [30] avait conclu de ses observations cliniques que les réactivations surviennent lorsque le système immunitaire, dont l'effica-

cité décroît avec l'âge, atteint un seuil limite ne lui permettant plus de contrôler le virus. On sait maintenant que c'est essentiellement la composante cellulaire de la réponse adaptative qui est critique, ce qui est illustré par la fréquence élevée de réactivations chez des patients dont la réponse cellulaire est fortement affaiblie en raison de l'âge, de conditions pathologiques ou suite à des traitements immunosuppresseurs, alors que leur réponse humorale ne semble pas amoindrie.

Comme de nombreux virus, le VZV a développé divers moyens pour échapper au système immunitaire. Ainsi, l'infection des cellules dendritiques matures par le VZV induit une diminution de l'expression des molécules CMH I, CD80, CD86 altérant ainsi leur capacité à activer des cellules T naïves. L'expression des molécules CMH II ne semble cependant pas affectée [31]. Des études réalisées sur d'autres types cellulaires suggèrent que la modulation des molécules du CMH par le VZV est un phénomène plus général. Dans les fibroblastes infectés, le complexe CMH I, synthétisé et assemblé correctement, n'est plus acheminé à la surface des cellules mais est séquestré dans les compartiments de l'appareil de Golgi où il colocalise avec des composants viraux, empêchant ainsi la présentation des peptides viraux aux cellules T cytotoxiques (T_C). Bien que les mécanismes moléculaires ne soient pas compris, il semble que ni les protéines précoces immédiates, ni les protéines tardives ne soient impliquées, alors que la kinase codée par l'ORF66 semble, à elle seule, jouer un rôle immunomodulateur [32].

Par ailleurs, en présence du virus, les cellules deviennent réfractaires à l'interféron γ (IFN γ). Dans des conditions normales, l'IFN γ conduit à l'activation de certains gènes parmi lesquels le CMH II, *via* une voie de transduction impliquant les protéines JAK et STAT. L'incapacité des cellules infectées de répondre à l'IFN γ , et donc d'exprimer des protéines membranaires telles que CMH II, pourrait permettre au virus d'échapper momentanément aux lymphocytes T [33].

Ces résultats sont en accord avec les observations faites sur des biopsies de lésions cutanées dans lesquelles l'environnement pro-inflammatoire induit l'expression des molécules du CMH II et d'ICAM1 (*inter cellular adhesion molecule-1*) en périphérie, alors que les cellules infectées n'expriment plus ces deux molécules importantes pour l'interaction avec les cellules T [34].

Le VZV : un virus à maîtriser...

L'utilisation d'antiviraux pour combattre le VZV a commencé dans les années 1970 avec des molécules comme la vidarabine et l'interféron, inhibiteurs non spécifiques de la réplication virale. Les travaux de G. Elion et de G. Hit-

chings marquèrent cependant un tournant dans l'histoire de la lutte contre de nombreux agents pathogènes avec le développement d'antiviraux de structure analogue à celle des nucléosides tels que l'aciclovir qui, à l'heure actuelle, reste la drogue de référence pour le traitement des patients développant une infection par le VZV [35,36].

L'aciclovir (9-2-hydroxyéthoxyméthylguanine) est un analogue synthétique de purine inhibant spécifiquement la réplication du VZV et des HSV1 et 2. Le valaciclovir, prodrogue de l'aciclovir, a été développé pour augmenter l'efficacité d'absorption orale. Après son incorporation, l'aciclovir est converti de manière spécifique par la thymidine kinase (TK) virale en une forme monophosphorylée, ce qui entraîne une di- et ensuite une triphosphorylation par des kinases cellulaires. L'aciclovir triphosphate inhibe la synthèse de l'ADN viral en entrant en compétition avec le déoxyguanosine triphosphate comme substrat de l'ADN polymérase virale. En effet, l'aciclovir triphosphate ne possède pas de radical hydroxyl à son extrémité 3' et son incorporation conduit à un arrêt de la phase d'élongation de l'ADN [37]. L'ADN polymérase virale ayant une affinité beaucoup plus importante pour l'aciclovir que l'ADN polymérase cellulaire, cette drogue est très faiblement incorporée dans l'ADN cellulaire. Bien qu'utilisé tant pour le VZV que pour les HSV1 et 2, l'aciclovir a une activité antivirale significativement plus faible vis-à-vis du VZV que vis-à-vis des HSV1 et 2. En effet, *in vitro*, la réplication des HSV1 et 2 est généralement inhibée à des doses de 0,125 et 0,215 $\mu\text{g}/\text{mL}$ respectivement, alors que des doses comprises entre 0,82 et 4,64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ sont nécessaires pour limiter l'infection par le VZV.

L'aciclovir peut être administré soit en application topique, soit par voie orale ou intraveineuse. Cependant, son assimilation par voie orale est lente et incomplète et une biodisponibilité de 20 % seulement est observée, imposant généralement 5 prises journalières. Alors qu'il n'y a pas d'indication formelle au traitement antiviral dans les formes de varicelle ou de zona sans complications diagnostiquées chez l'enfant ou chez l'adulte, l'utilisation de l'aciclovir est recommandée pour le traitement de patients sains de plus de 50 ans développant une primo-infection, dans les cas où l'infection virale est associée à des complications ou encore dans les cas de zones ophtalmiques ou associés à des douleurs [5, 36]. L'utilisation d'aciclovir s'impose dans les formes graves de varicelle, en particulier lorsque celle-ci s'accompagne de manifestations encéphalitiques ou pulmonaires.

La faible toxicité et la facilité d'administration sont telles qu'on recommande également l'utilisation de l'aciclovir chez les patients immunodéprimés [38]. Son utilisation est également recommandée chez la femme enceinte si l'éruption survient dans les 8 jours précédant l'accouchement ou en cas de risque d'accouchement prématuré ou associé à

des complications ainsi que dans les cas de varicelle du nouveau-né, résultant d'une varicelle contractée par la mère dans les 5 jours précédant ou les 2 jours suivant la naissance.

Des doses importantes d'aciclovir et un traitement prolongé peuvent conduire à l'émergence de souches résistantes vis-à-vis de cette drogue, bien que cette situation soit relativement rare. Le génotypage de diverses souches résistantes à l'aciclovir et prélevées chez des patients VIH-positifs souligne clairement un défaut au niveau du gène codant pour la thymidine kinase (TK). Par ailleurs, une pression importante en aciclovir sur des cultures infectées peut également favoriser l'apparition de mutations dans le gène codant pour la TK, abrogeant dès lors toute susceptibilité à cette drogue [39]. De telles mutations ont également été mises en évidence dans des isolats cliniques résistants à l'aciclovir, le plus souvent chez des patients immunodéfectifs soumis à des traitements antiviraux de longue durée [40]. Sur la base de ces données, il est recommandé de traiter les patients résistants à l'aciclovir par d'autres molécules comme le foscarnet (PFA) [41]. Le foscarnet est en effet un analogue pyrophosphate de l'acide phosphoacétique, donc sans analogie avec les bases puriques et pyrimidiques, qui inhibe directement la polymérase virale sans qu'une activation préalable par une enzyme virale comme la TK soit nécessaire. Il bloque le site de fixation du pyrophosphate, empêchant la formation d'un lien 5'-3' phosphodiester entre l'amorce et le substrat et inhibant ainsi l'élongation de la chaîne d'ADN. Son utilisation doit cependant être prudente car une toxicité rénale et une perturbation de la balance en électrolytes sont fréquentes chez les patients en traitement prolongé [42]. Par ailleurs, on relèvera la présence de souches résistantes au foscarnet caractérisées par des mutations ponctuelles dans le gène codant pour l'ADN polymérase virale.

D'autres molécules analogues aux nucléosides sont également disponibles sur le marché. Parmi celles-ci, la brivudine (BVDU), commercialisée en Europe sous différents noms, est active contre le VZV, le HSV1 ainsi que d'autres membres de la famille des *Herpesviridae*. Le BVDU agit également sur l'ADN polymérase virale après mono- et diphosphorylation par la TK virale. Diverses études européennes ont montré que le BVDU inhibe la réplication virale aussi bien, voire mieux, que l'aciclovir ou le famciclovir. Le bémol à son utilisation vient de sa haute toxicité lorsqu'elle est associée au 5-fluoro-uracile lors du traitement de patients cancéreux [43].

L'utilisation des analogues de nucléosides en tant que molécules antivirales dirigées contre le VZV pourrait se conjuguer à l'utilisation des BCNA (*bycyclic pyrimidine nucleoside analogs*), nouvelle classe de composés spécifiquement dirigés contre ce virus. Cette spécificité vient du fait que la TK du VZV, à l'inverse de celle par exemple du HSV1 ou

des TK cellulaires, est capable de convertir le BCNA-5'-monophosphate en BCNA-5'-diphosphate [44]. Outre leur forte spécificité, les BCNA se caractérisent par le fait qu'ils constituent des inhibiteurs beaucoup plus efficaces contre des isolats cliniques ou des souches de référence comme la souche OKA que ne le sont l'aciclovir ou le BVDU, et ce à des concentrations très faibles (picomolaires), tout en ne présentant pas de cytotoxicité à des doses plus élevées (micromolaires). Dans un rapport récent, l'équipe de Snoek montre que les BCNA sont inactifs contre les souches virales résistantes suite à des mutations présentes au niveau de la TK mais sont par contre très efficaces contre celles mutées au niveau du gène de l'ADN polymérase virale [45]. Enfin, les BCNA sont assimilables oralement et sont potentiellement capables de traverser la barrière hémato-encéphalique de manière efficace et l'absence d'interférence avec le catabolisme du 5-fluoro-uracil permet leur application en combinaison avec ce type de traitement anticancéreux.

Compte tenu du risque d'émergence de souches virales résistant de l'utilisation d'analogues de nucléosides, les PCI (*pharmacological cyclin-dependent kinase inhibitors*) pourraient s'avérer efficaces, seuls ou en complément des thérapies classiques, comme semble l'indiquer des études *in vitro* menées par le groupe de Schang [46]. Les kinases dépendantes du cycle cellulaire (*cyclin-dependent kinases*, CDK) constituent une famille de sérine/thréonine kinases actives uniquement lorsqu'elles sont associées à leurs sous-unités régulatrices, les cyclines. Le génome humain encode pour 13 CDK et 25 cyclines potentielles. Ces kinases sont impliquées dans des processus biologiques aussi variés que le contrôle du cycle cellulaire, la régulation de la transcription, la différenciation cellulaire, l'apoptose, certaines fonctions neuronales, etc.

La découverte, dans les années 1990, de l'implication des CDK dans le contrôle du cycle cellulaire et donc de leur rôle potentiel lors de la tumorigenèse a naturellement conduit à concentrer les efforts dans le développement d'inhibiteurs de ces protéines-kinases. Plusieurs PCI furent développés avec, pour chacun, des spectres d'action et de spécificité plus ou moins importants vis-à-vis des CDK. Les premières drogues mises au point furent l'olomoucine, le flavopiridol et la roscovitine. On s'est très vite rendu compte de l'efficacité de ces drogues *in vivo* et surtout du fait qu'elles n'avaient que très peu d'effets indésirables, ce qui était en soi quelque peu surprenant au vu des cibles visées. Cependant, l'observation probablement la plus inattendue réside sans doute dans la découverte de leur action antivirale. Cette action antivirale vise un large éventail de virus différents, tels que le VIH1, les HSV1 et 2, le virus d'Epstein-Barr, le cytomégalovirus [46]. En effet, l'activité des CDK est détournée par les virus en vue de mener à bien leur cycle réplcatif. Cibler ces protéines cellulaires par des traite-

ments spécifiques permettrait dès lors de limiter fortement les chances d'adaptation, et donc de résistance, du virus.

Les PCI peuvent interférer à différents niveaux du processus de réplication virale. Il semble communément acquis que l'interférence majeure se passe au niveau du contrôle de l'expression des gènes viraux par un processus apparemment dépendant du type de génome, ce qui expliquerait le peu d'effets indésirables liés à l'utilisation de ces drogues. Les travaux du groupe de Moffat ont ainsi montré que la réplication du VZV est inhibée *in vitro* par la roscovitine à une concentration de 25 μ M, dose non toxique dans le modèle cellulaire utilisé [47]. Dans ce modèle, la roscovitine conduit à une diminution de l'expression de la protéine IE62 ainsi qu'à une modification de sa localisation intracellulaire. Les travaux réalisés dans notre laboratoire ont également permis de montrer que la roscovitine perturbe fortement les propriétés régulatrices de la protéine IE63, substrat des kinases CDK1 et CDK5 [18, 47]. Ces données suggèrent donc que la roscovitine inhibe la réplication virale en interférant avec la régulation de l'expression des gènes viraux.

Au vu des propriétés antivirales des PCI, de nombreuses recherches sont actuellement focalisées sur l'identification des mécanismes d'action et des cibles cellulaires de ces drogues.

La prochaine étape reste cependant la validation du pouvoir antiviral de ces drogues et, surtout, de leur faible toxicité dans des modèles d'infection *in vivo* de manière à pouvoir les intégrer dans des protocoles cliniques.

Le VZV : un virus que l'on peut éviter

Bien qu'elle soit généralement considérée comme bénigne, la varicelle peut être à l'origine de nombreuses complications, voire de décès. Par ailleurs, même sous sa forme bénigne, elle a un impact financier direct (visites médicales, médicaments) et indirect (absentéisme des parents, écartement des enfants des services de garde...). Elle peut cependant être évitée grâce à un vaccin développé il y a plus de 30 ans par M. Takahashi [48].

En effet, dans les années 1970, des passages répétés en culture de cellules d'un isolat clinique prélevé sur un jeune enfant japonais nommé Oka ont conduit à l'obtention d'une souche virale atténuée. Cette souche virale (v-OKA), dont l'efficacité a été démontrée dans des essais cliniques menés au Japon, a ensuite été distribuée à diverses compagnies pharmaceutiques à travers le monde. Les divers vaccins commercialisés actuellement proviennent donc tous de la souche v-OKA atténuée par Takahashi. Récemment, les séquences complètes des souches OKA parentale (p-OKA) et vaccinale (v-OKA) ont été comparées, permettant de poser des hypothèses quant aux bases moléculaires de

l'atténuation [49]. La comparaison des séquences révèle 42 substitutions, dont 22 silencieuses. Il est important de noter que 15 mutations, conduisant à 8 substitutions d'acides aminés sont situées dans le gène 62, altérant les propriétés régulatrices de la protéine IE62, protéine régulatrice majeure du virus. Cependant, des expériences *in vitro* et *in vivo* sont nécessaires pour confirmer les bases moléculaires de l'atténuation de la souche vaccinale.

Depuis 1995, un vaste programme de vaccination généralisée est en cours aux États-Unis et les résultats obtenus après 10 ans de vaccination sont extrêmement encourageants [50] (figure 5). Une diminution significative du nombre de cas de varicelle est observée dans les États où le programme de vaccination pédiatrique est appliqué, et ce dans toutes les tranches d'âge, y compris chez les très jeunes enfants qui bénéficient de l'immunité de groupe. De plus, parallèlement à cette réduction du nombre de cas de varicelle, on note une diminution de 75 % des hospitalisations ainsi que du nombre de décès dus à la varicelle.

Cependant, ces résultats extrêmement positifs ne permettent pas de passer sous silence un nombre encore trop élevé de varicelles atténuées observées principalement chez des enfants quelques années après la vaccination. La nécessité d'une deuxième dose visant à renforcer la réponse immune fait actuellement l'objet de discussions aux États-Unis.

De manière plus générale, et malgré la recommandation de l'Organisation mondiale de la santé de vacciner contre le VZV dans les pays où une couverture de 85 à 90 % peut être atteinte, la situation varie très fortement d'un pays à l'autre. Récemment, divers pays ont suivi l'expérience américaine et ont inclus la vaccination contre la varicelle dans le programme de vaccination pédiatrique. C'est le cas entre autres du Canada, de l'Australie et, en Europe, de l'Allemagne, de la Sicile et de l'Espagne. Dans les pays où elle n'est pas de rigueur, ce qui est le cas de la France et de la Belgique, la vaccination généralisée est cependant recommandée pour les groupes à risque, c'est-à-dire principalement les femmes adultes non naturellement immunisées en âge d'être enceinte, les personnes en contacts réguliers d'enfants. Il est également conseillé de vacciner les personnes non immunisées entourant les enfants immunodéficients [51].

Un vaccin tétravalent (MMRV, *measles-mumps-rubella-varicella*), dont l'efficacité a été démontrée par des études récentes, devrait être prochainement commercialisé et permettre de profiter de l'excellente couverture obtenue avec la vaccination MMR pour introduire la vaccination varicelle [52, 53].

Un des effets indirects de la vaccination pourrait être une augmentation temporaire du nombre de zones en raison de la diminution du virus circulant, diminuant par conséquent les chances de restimuler le système immunitaire des personnes naturellement immunisées. Bien que cette crainte

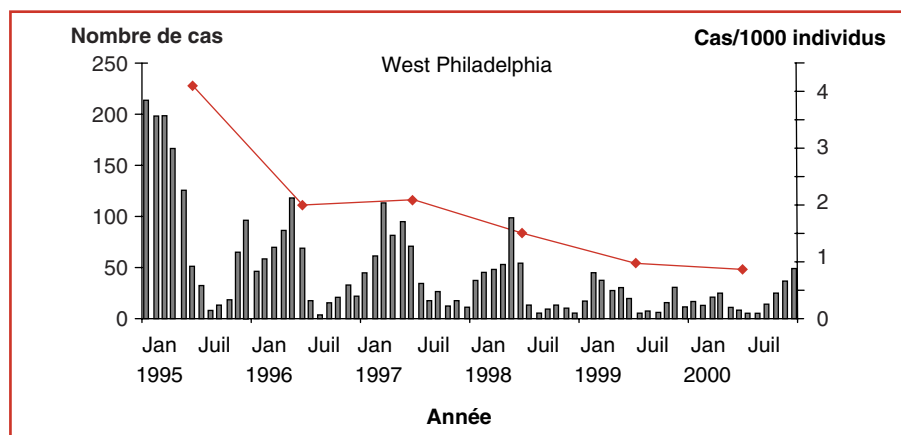


Figure 5. Impact de la vaccination varicelle aux États-Unis. Évolution du nombre de cas de varicelle dénombrés à Philadelphia (États-Unis), au cours des 5 années ayant suivi l'introduction de la vaccination généralisée contre la varicelle (1995). L'infection varicelle présente une saisonnalité caractéristique, les cas les plus nombreux étant observés à la fin de l'hiver et au printemps. Les résultats obtenus à Philadelphia sont représentatifs de la situation observée dans les États où le programme de vaccination généralisée a été suivi. Ils montrent une diminution significative de l'incidence de la varicelle. Cette diminution s'est poursuivie de 2000 à 2005. D'après [56], avec l'aimable collaboration de Jane Seward, *Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA*.

soit effectivement fondée, une augmentation du nombre de zonas, après plusieurs années de vaccination, n'a pas été observée aux États-Unis [54]. Des études épidémiologiques à plus long terme sont cependant nécessaires pour exclure cette éventualité.

Les données épidémiologiques indiquent clairement que l'incidence et la sévérité du zona et des douleurs post-herpétiques augmentent de manière significative avec l'âge, ce qui peut être corrélé à une diminution de la réponse immunitaire cellulaire anti-VZV. Une étude de large ampleur visant à investiguer l'efficacité du vaccin vivant atténué v-OKA dans la protection contre la réactivation a été entreprise aux États-Unis : 38 546 adultes de plus de 60 ans ont été enrôlés pour un essai clinique réalisé en double aveugle avec placebo [55]. L'incidence et la sévérité du zona ont été mises en évidence par des données cliniques et par des analyses en laboratoire. La douleur et le désagrément liés à la réactivation virale ont également été consignés. Plus de 95 % des sujets ont été suivis sur une période moyenne de 3,12 ans, mettant en évidence une diminution de la fréquence de réactivation du virus de 51,3 % ($p < 0,001$) et de l'incidence des algies post-herpétiques de 66,5 % ($p < 0,001$).

Le VZV : un virus encore bien mystérieux

Les recherches menées par de nombreux laboratoires à travers le monde durant ces quinze dernières années ont permis de faire un grand pas en avant dans la compréhension de la biologie du VZV. Cependant, de nombreuses

inconnues subsistent, notamment en ce qui concerne les mécanismes régissant l'établissement et le maintien de la latence de ce virus, sa réactivation ou encore les interactions directes qu'il entretient avec son hôte. N'oublions pas que, à ce jour, moins de la moitié des protéines encodées par le VZV a été caractérisée et que si, pour certaines, la fonction semble bien définie lors du cycle productif, leur rôle dans la latence ne l'est pas pour autant. Le développement et l'utilisation de techniques innovantes comme la transcriptomique ou la protéomique, permettant une analyse globale et l'intégration des données disponibles dans des systèmes biologiques complexes, devraient sans aucun doute permettre d'aller encore plus loin dans la compréhension du VZV et de ses relations avec l'hôte, avec pour conséquence directe une amélioration des moyens mis en œuvre pour lutter contre cet agent pathogène.

Références

1. Sadzot-Delvaux C, Rentier B. Animal models of infection. In : Arvin AM, Gershon AA, eds. *Varicella-Zoster virus : virology and clinical management*. Cambridge : Publisher, 2000.
2. Ku CC, Besser J, Abendroth A, et al. Varicella-Zoster virus pathogenesis and immunobiology : new concepts emerging from investigations with the SCIDhu mouse model. *J Virol* 2005 ; 79 : 2651-8.
3. Cohen JI, Seidel KE. Generation of varicella-zoster virus (VZV) and viral mutants from cosmid DNAs : VZV thymidylate synthetase is not essential for replication in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 7376-80.
4. Nagaike K, Mori Y, Gomi Y, et al. Cloning of the varicella-zoster virus genome as an infectious bacterial artificial chromosome in *Escherichia coli*. *Vaccine* 2004 ; 22 : 4069-74.
5. Fillet AM, Sadzot-Delvaux C, Rentier B. Virus varicelle zona. In : Huraux JM, Agut H, Nicolas JC, Peigue-Lafeuille H, eds. *Traité de virologie médicale*. Paris : Estem, 2003 : 179-93.

6. Muir WB, Nichols R, Breuer J. Phylogenetic analysis of varicella-zoster virus : evidence of intercontinental spread of genotypes and recombination. *J Virol* 2002 ; 76 : 1971-9.
7. Loparev VN, Gonzalez A, Deleon-Carnes M, *et al.* Global identification of three major genotypes of varicella-zoster virus : longitudinal clustering and strategies for genotyping. *J Virol* 2004 ; 78 : 8349-58.
8. Santos RA, Padilla JA, Hatfield C, Grose C. Antigenic variation of varicella zoster virus Fc receptor gE : loss of a major B cell epitope in the ectodomain. *Virology* 1998 ; 249 : 21-31.
9. Khoshnood B, Debruyne M, Lancon F, *et al.* Seroprevalence of varicella in the French population. *Pediatr Infect Dis J* 2006 ; 25 : 41-4.
10. Abendroth A, Morrow G, Cunningham AL, Slobedman B. Varicella-zoster virus infection of human dendritic cells and transmission to T cells : implications for virus dissemination in the host. *J Virol* 2001 ; 75 : 6183-92.
11. Ku CC, Padilla JA, Grose C, *et al.* Tropism of varicella-zoster virus for human tonsillar CD4 (+) T lymphocytes that express activation, memory, and skin homing markers. *J Virol* 2002 ; 76 : 11425-33.
12. Vossen MT, Biezeveld MH, de Jong MD, *et al.* Absence of circulating natural killer and primed CD8 + cells in life-threatening varicella. *J Infect Dis* 2005 ; 191 : 198-206.
13. Cole NL, Grose C. Membrane fusion mediated by herpesvirus glycoproteins : the paradigm of varicella-zoster virus. *Rev Med Virol* 2003 ; 13 : 207-22.
14. Defechereux P, Debrus S, Baudoux L, *et al.* Varicella-zoster virus open reading frame 4 encodes an immediate-early protein with posttranscriptional regulatory properties. *J Virol* 1997 ; 71 : 7073-9.
15. Forghani B, Mahalingam R, Vafai A, *et al.* Monoclonal antibody to immediate early protein encoded by varicella-zoster virus gene 62. *Virus Res* 1990 ; 16 : 195-210.
16. Debrus S, Sadzot-Delvaux C, Nikkels AF, *et al.* Varicella-zoster virus gene 63 encodes an immediate-early protein that is abundantly expressed during latency. *J Virol* 1995 ; 69 : 3240-5.
17. Bontems S, Di Valentin E, Baudoux L, *et al.* Phosphorylation of varicella-zoster virus IE63 protein by casein kinases influences its cellular localization and gene regulation activity. *J Biol Chem* 2002 ; 277 : 21050-60.
18. Habran L, Bontems S, Di Valentin E, *et al.* Varicella-zoster virus IE63 protein phosphorylation by roscovitine-sensitive cyclin-dependent kinases modulates its cellular localization and activity. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 29135-43.
19. Kenyon TK, Lynch J, Hay J, *et al.* Varicella-zoster virus ORF47 protein serine kinase : characterization of a cloned, biologically active phosphotransferase and two viral substrates, ORF62 and ORF63. *J Virol* 2001 ; 75 : 8854-8.
20. Lynch JM, Kenyon TK, Grose C, *et al.* Physical and functional interaction between the varicella zoster virus IE63 and IE62 proteins. *Virology* 2002 ; 302 : 71-82.
21. Di Valentin E, Bontems S, Habran L, *et al.* Varicella-zoster virus IE63 protein represses the basal transcription machinery by disorganizing the pre-initiation complex. *Biol Chem* 2005 ; 386 : 255-67.
22. Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R. Clinical and molecular pathogenesis of varicella virus infection. *Viral Immunol* 2003 ; 16 : 243-58.
23. Meier JL, Straus SE. Comparative biology of latent varicella-zoster virus and herpes simplex virus infections. *J Infect Dis* 1992 ; 166 : S13-S23.
24. Zerboni L, Ku CC, Jones CD, *et al.* Varicella-zoster virus infection of human dorsal root ganglia in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 6490-5.
25. Mori I, Nishiyama Y. Herpes simplex virus and varicella-zoster virus : why do these human alphaherpesviruses behave so differently from one another? *Rev Med Virol* 2005 ; 15 : 393-406.
26. Cohen JI, Cox E, Pesnicak L, *et al.* The varicella-zoster virus open reading frame 63 latency-associated protein is critical for establishment of latency. *J Virol* 2004 ; 78 : 11833-40.
27. Sato H, Pesnicak L, Cohen JI. Use of a rodent model to show that varicella-zoster virus ORF61 is dispensable for establishment of latency. *J Med Virol* 2003 ; 70 : S79-S81.
28. Hood C, Cunningham AL, Slobedman B, *et al.* Varicella-zoster virus ORF63 inhibits apoptosis of primary human neurons. *J Virol* 2006 ; 80 : 1025-31.
29. Wang JP, Kurt-Jones EA, Shin OS, *et al.* Varicella-zoster virus activates inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages via Toll-like receptor 2. *J Virol* 2005 ; 79 : 12658-66.
30. Hope-Simpson RE. The Nature of Herpes Zoster : A Long-Term Study and a New Hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965 ; 58 : 9-20.
31. Morrow G, Slobedman B, Cunningham AL, Abendroth A. Varicella-zoster virus productively infects mature dendritic cells and alters their immune function. *J Virol* 2003 ; 77 : 4950-9.
32. Abendroth A, Lin I, Slobedman B, *et al.* Varicella-zoster virus retains major histocompatibility complex class I proteins in the Golgi compartment of infected cells. *J Virol* 2001 ; 75 : 4878-88.
33. Abendroth A, Slobedman B, Lee E, *et al.* Modulation of major histocompatibility class II protein expression by varicella-zoster virus. *J Virol* 2000 ; 74 : 1900-7.
34. Nikkels AF, Sadzot-Delvaux C, Pierard GE. Absence of intercellular adhesion molecule 1 expression in varicella zoster virus-infected keratinocytes during herpes zoster : another immune evasion strategy? *Am J Dermatopathol* 2004 ; 26 : 27-32.
35. Elion GB, Furman PA, Fyfe JA, *et al.* Selectivity of action of an anti-herpetic agent, 9- (2-hydroxyethoxymethyl) guanine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977 ; 74 : 5716-20.
36. Whitley R. Treatment of Varicella. In : Arvin AM, Gershon AA, eds. *Varicella-Zoster Virus : Virology and clinical management*. Cambridge : Cambridge University Press, 2000.
37. Derse D, Cheng YC, Furman PA, *et al.* Inhibition of purified human and herpes simplex virus-induced DNA polymerases by 9- (2-hydroxyethoxymethyl) guanine triphosphate. Effects on primer-template function. *J Biol Chem* 1981 ; 256 : 11447-51.
38. Gershon AA. Prevention and treatment of VZV infections in patients with HIV. *Herpes* 2001 ; 8 : 32-6.
39. Andrei G, De Clercq E, Snoeck R. In vitro selection of drug-resistant varicella-zoster virus (VZV) mutants (OKA strain) : differences between acyclovir and penciclovir? *Antiviral Res* 2004 ; 61 : 181-7.
40. Morfin F, Thouvenot D, De Turenne-Tessier M, Lina B, Aymard M, Ooka T. Phenotypic and genetic characterization of thymidine kinase from clinical strains of Varicella-zoster virus resistant to acyclovir. *Antimicrob Agents Chemother* 1999 ; 43 : 2412-6.
41. Chatis PA, Miller CH, Schragr LE, Crumpacker CS. Successful treatment with foscarnet of an acyclovir-resistant mucocutaneous infection with herpes simplex virus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 297-300.
42. Balfour Jr. HH, Benson C, Braun J, *et al.* Management of acyclovir-resistant herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994 ; 7 : 254-60.
43. De Clercq E. Discovery and development of BVDU (brivudin) as a therapeutic for the treatment of herpes zoster. *Biochem Pharmacol* 2004 ; 68 : 2301-15.
44. Sienaert R, Naesens L, Brancale A, *et al.* Specific recognition of the bicyclic pyrimidine nucleoside analogs, a new class of highly potent and selective inhibitors of varicella-zoster virus (VZV), by the VZV-encoded thymidine kinase. *Mol Pharmacol* 2002 ; 61 : 249-54.
45. Andrei G, Sienaert R, McGuigan C, *et al.* Susceptibilities of several clinical varicella-zoster virus (VZV) isolates and drug-resistant VZV strains to bicyclic furano pyrimidine nucleosides. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 ; 49 : 1081-6.
46. Schang LM, Bantly A, Knockaert M, *et al.* Pharmacological cyclin-dependent kinase inhibitors inhibit replication of wild-type and drug-resistant strains of herpes simplex virus and human immunodeficiency virus type 1 by targeting cellular, not viral, proteins. *J Virol* 2002 ; 76 : 7874-82.

47. Taylor SL, Kinchington PR, Brooks A, Moffat JF. Roscovitine, a cyclin-dependent kinase inhibitor, prevents replication of varicella-zoster virus. *J Virol* 2004 ; 78 : 2853-62.
48. Takahashi M, Okuno Y, Otsuka T, *et al.* Development of a live attenuated varicella vaccine. *Biken J* 1975 ; 18 : 25-33.
49. Gomi Y, Sunamachi H, Mori Y, *et al.* Comparison of the complete DNA sequences of the Oka varicella vaccine and its parental virus. *J Virol* 2002 ; 76 : 11447-59.
50. Grose C. Varicella vaccination of children in the United States : assessment after the first decade 1995-2005. *J Clin Virol* 2005 ; 33 : 89-95 ; (discussion 96-8).
51. Rentier B, Gershon AA. Consensus : varicella vaccination of healthy children-a challenge for Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2004 ; 23 : 379-89.
52. Shinefield H, Black S, Digilio L, *et al.* Evaluation of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2005 ; 24 : 665-9.
53. Knuf M, Habermehl P, Zepp F, *et al.* Immunogenicity and Safety of Two Doses of Tetravalent Measles-Mumps-Rubella-Varicella Vaccine in Healthy Children. *Pediatr Infect Dis J* 2006 ; 25 : 12-8.
54. Jumaan AO, Yu O, Jackson LA, *et al.* Incidence of herpes zoster, before and after varicella-vaccination-associated decreases in the incidence of varicella, 1992-2002. *J Infect Dis* 2005 ; 191 : 2002-7.
55. 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.
56. Seward JF, Watson BM, Peterson CL, *et al.* Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 2002 ; 287 : 606-11.