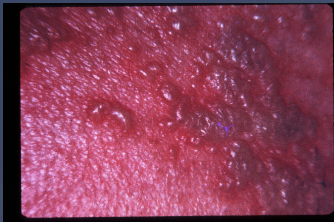


# VZV physiopathologie pouvoir pathogène



**Sophie Alain**  
**CHU Dupuytren**  
**Limoges**



# Le VZV, un virus fragile mais persistant

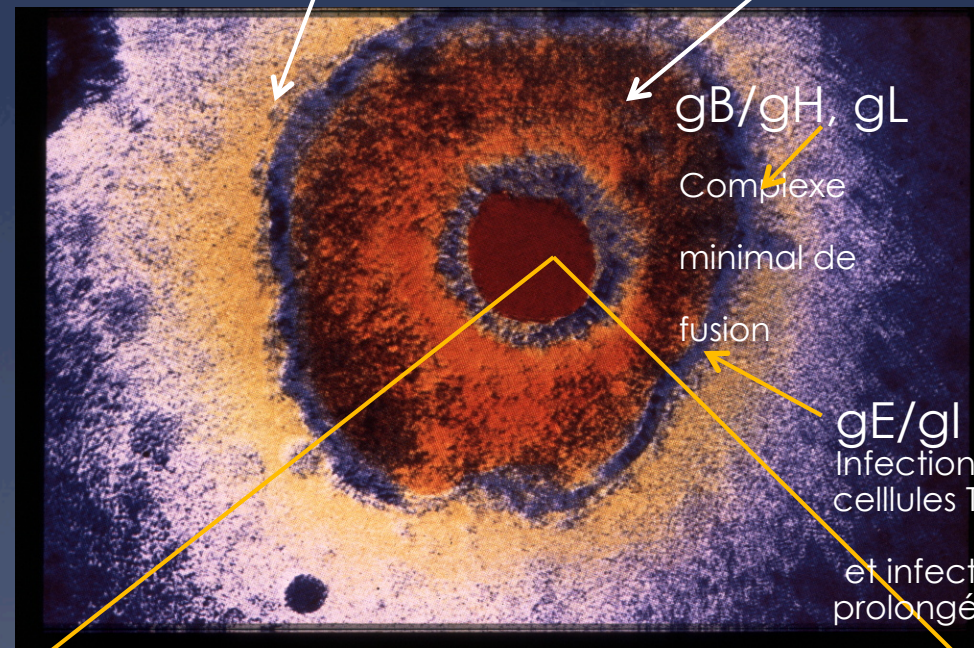
\* *Alphaherpes virus*

\* À spectre étroit : seul varicellovirus humain

- Virus fragile, diffusion de cellule à cellule
- Infection de la peau, des cellules T, CD3+, CD4+, CD8+ et CD4/CD8, des cellules dendritiques, de l'endothélium, des cellules neuronales et satellites
- Latence dans les ganglions sensitifs

Glycoprotéines d'enveloppe gB, gC, gE, gH, gI, gK, gL, gN

IE 62



125kpb, 72 protéines



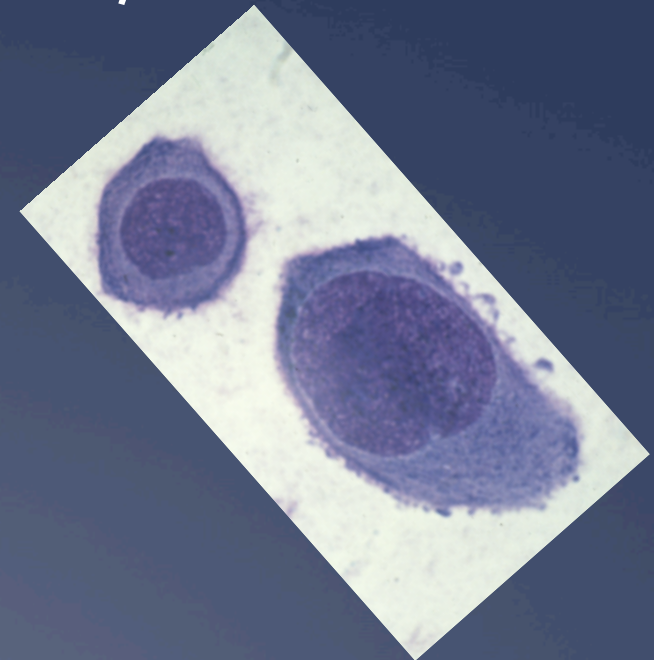
# Un virus contagieux

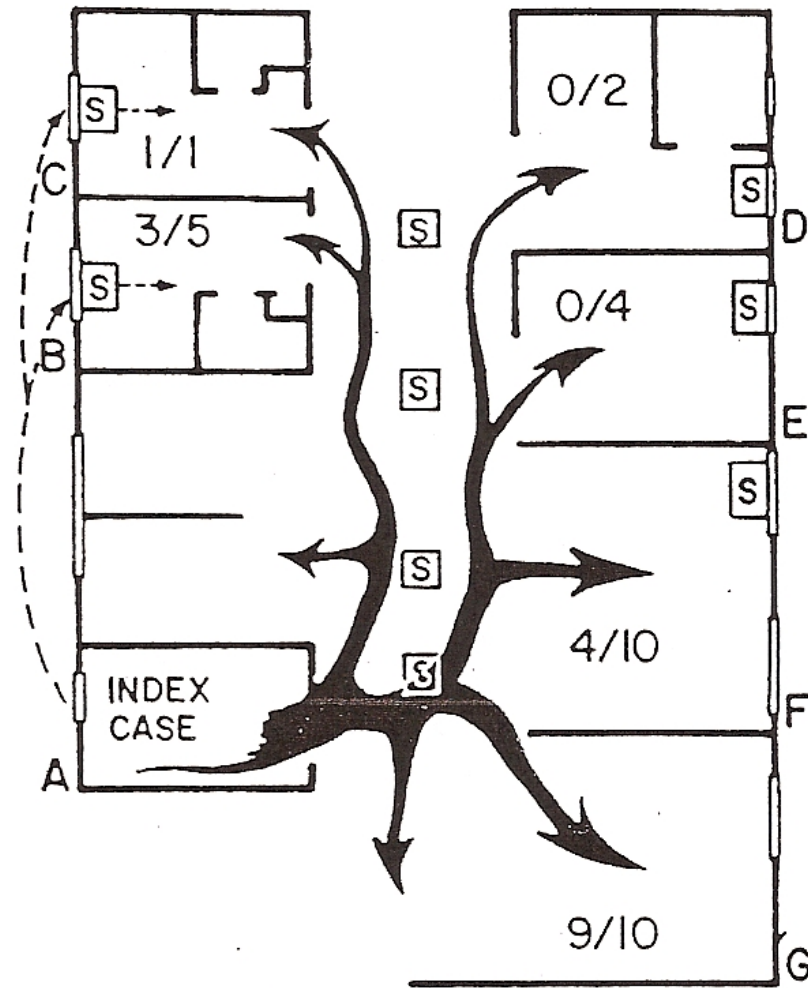
- \* Seul *Herpesvirus* transmis par aérosol
- \* Virus fragile, mais stable dans l'environnement
- \* Transmis à partir des lésions  
et des sécrétions respiratoires:

- \* Taux d'attaque élevé :  
(Hope-Simpson 1952)



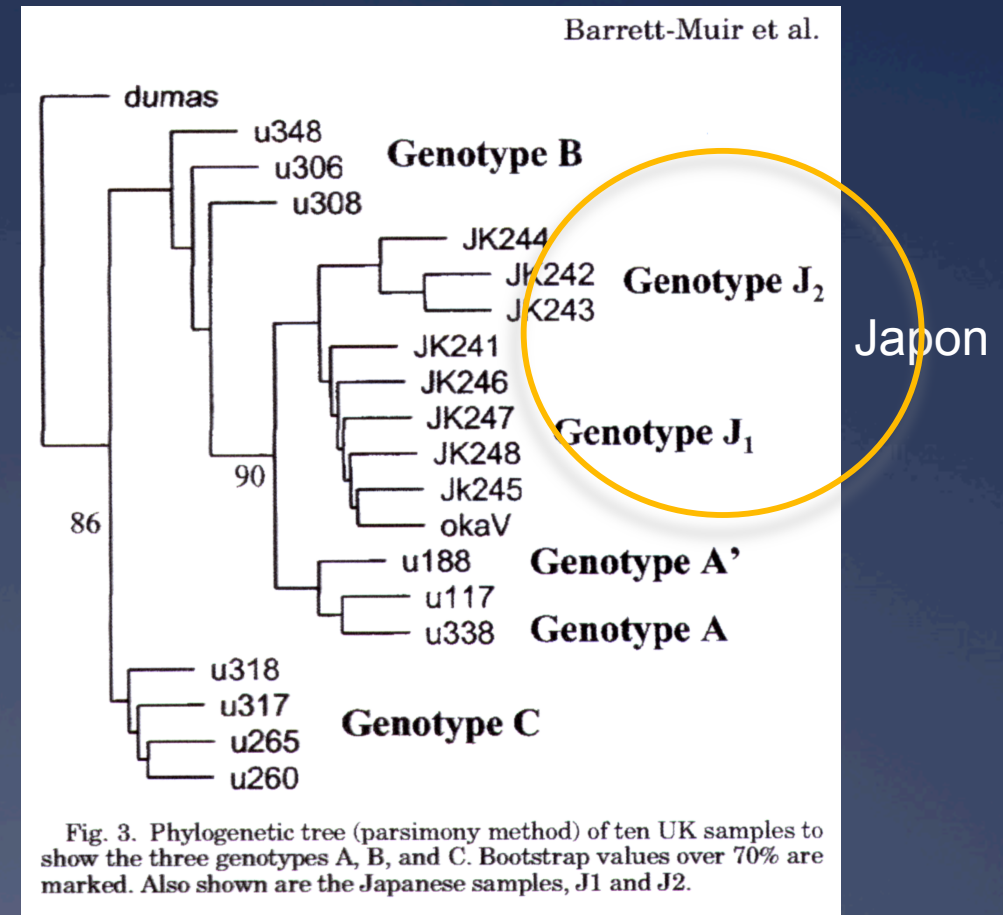
- \* Zona : 4 fois moins contagieux
- \* Transmission nosocomiale possible





# VZV : un virus à ADN stable

- \* 99,8% d'homologie de séquence
- \* Variants naturels
  - \* Répétitions de séquences R1, R2, R3, R4, R5 en nombre variable permettant la distinction des souches
  - \* Mutations de polymorphisme réparties sur différents gènes (SNPs) permettant de classer les souches en 5 clades, de répartition géographique (japon, Asie/Afrique, Amérique du Nord Europe).



# Souches de VZV:

- \* Souche d'origine du vaccin : OKA (ATCC-VR-795)  
(Takahashi, 1974)
- \* Souche sauvage européenne de référence :  
Dumas (Davison, 1996)
- \* Souches vaccinales : dérivées de la souche OKA
  - \* Varilrix (Glaxo Wellcome)
  - \* Varivax (Aventis Pasteur MSD)
  - \* Zostavax (Aventis Pasteur MSD)
- \* Souches circulantes : sauvages, OKA-like (Asie),  
vaccinales

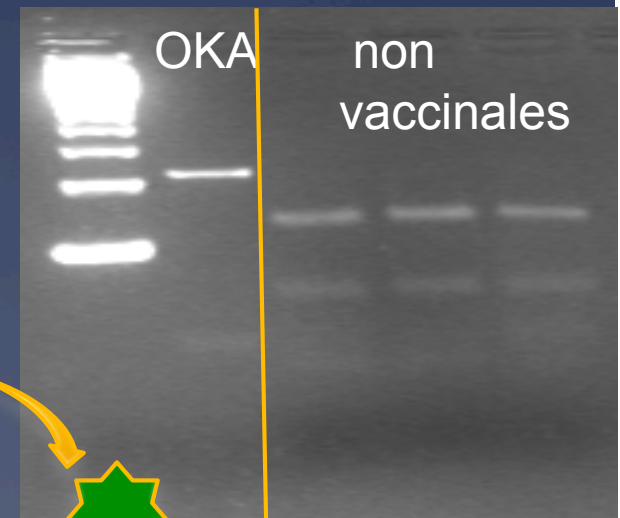
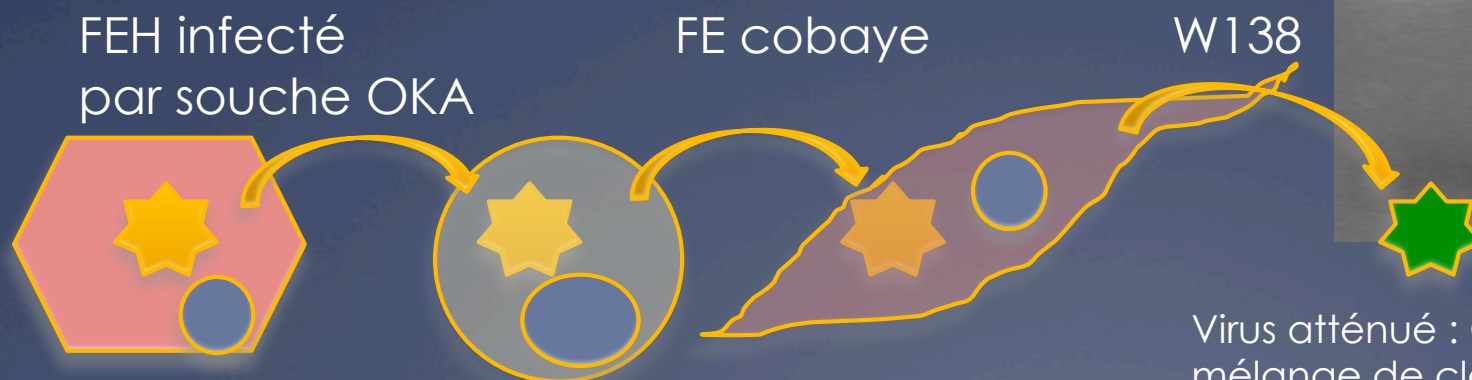
# Variants d'implication clinique

## \* Variants d'échappement

- \* A la réponse immune : variants gE à croissance rapide avec échappement à la réponse cellulaire T
- \* Aux antiviraux : mutants de la thymidine kinase (ORF 36) ou de l'ADN polymérase (ORF 28)

## \* Variants atténués

- \* Souches vaccinales : mutations ORF 62
- \* Se réplique dans peau et neurones
- \* Latence mais peu pathogène

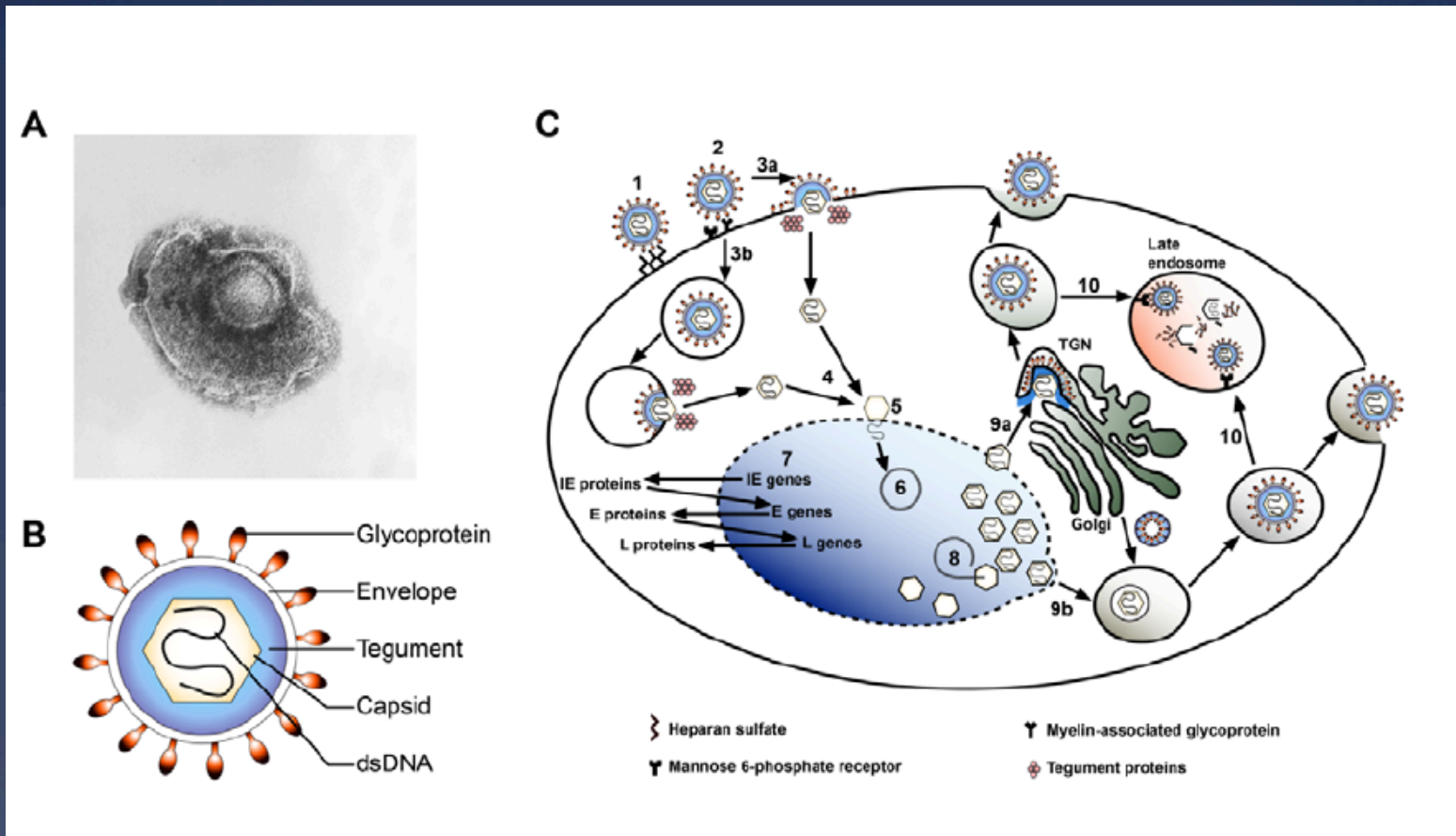


Réplication et pathogénèse

Modèles d'infection

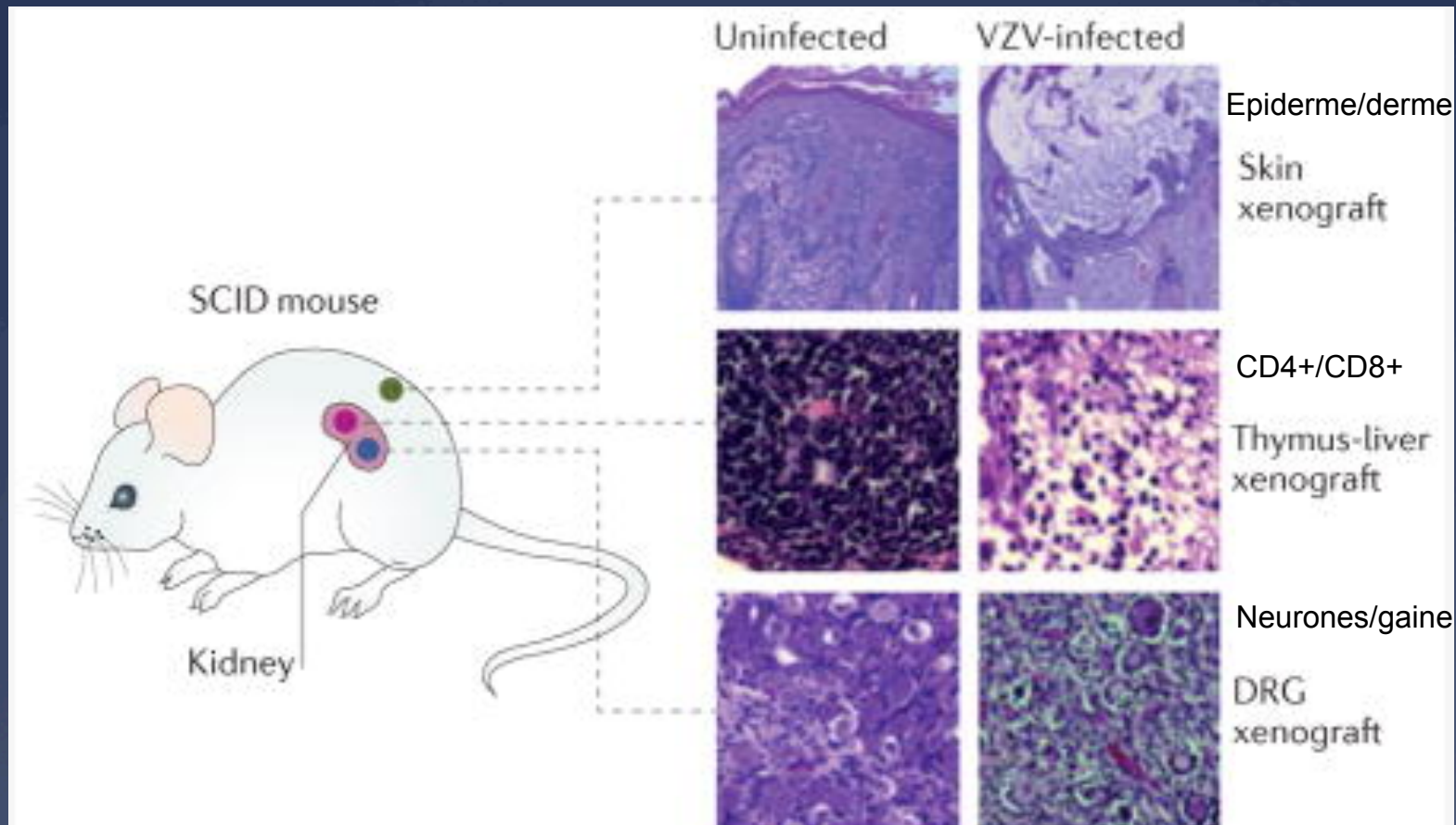


# Réplication virale



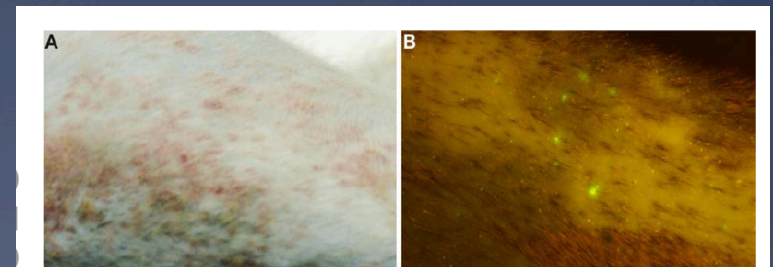
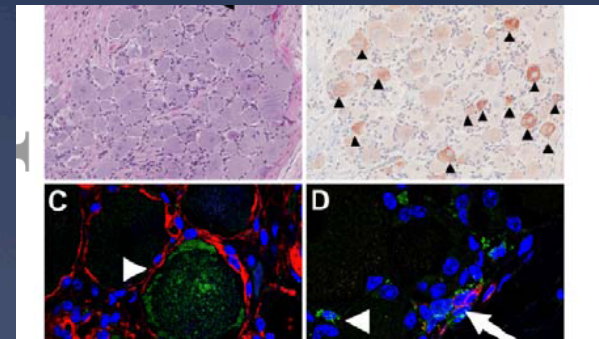
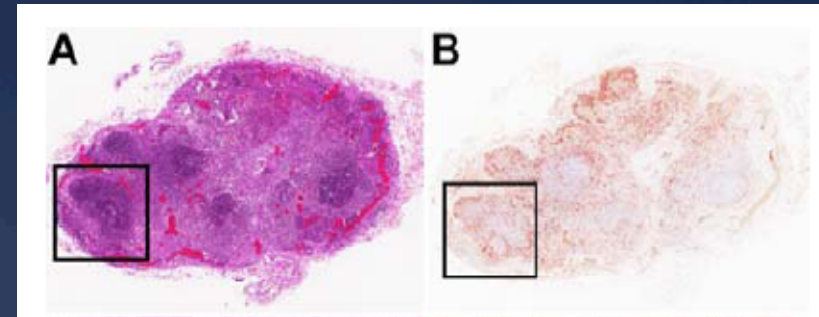
# Modèles d'infection par le VZV (1) : limités par son étroite spécificité d'hôte

- \* Modèle SCIDH implantation de greffe 3-18 sem : étude de l'immunité innée et de la réponse tissulaire
- \* Souches recombinantes VZV-luciférase, Ac, Vaccins



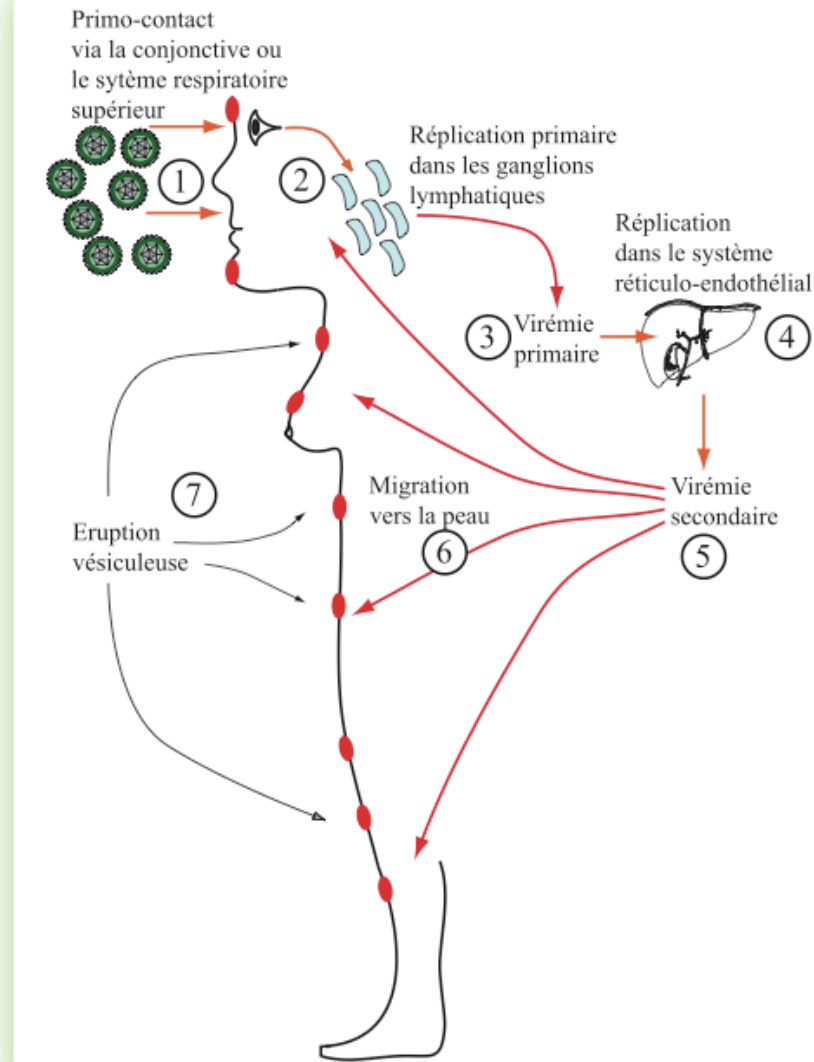
# Modèles d'infection par le VZV (2)

- \* Modèle primate non humain :
- \* Utilise le SVV
- \* Même processus d'infection que chez l'homme
- \* Permet d'étudier la réponse innée
- \* La latence et la réactivation
- \* Avec des virus recombinants



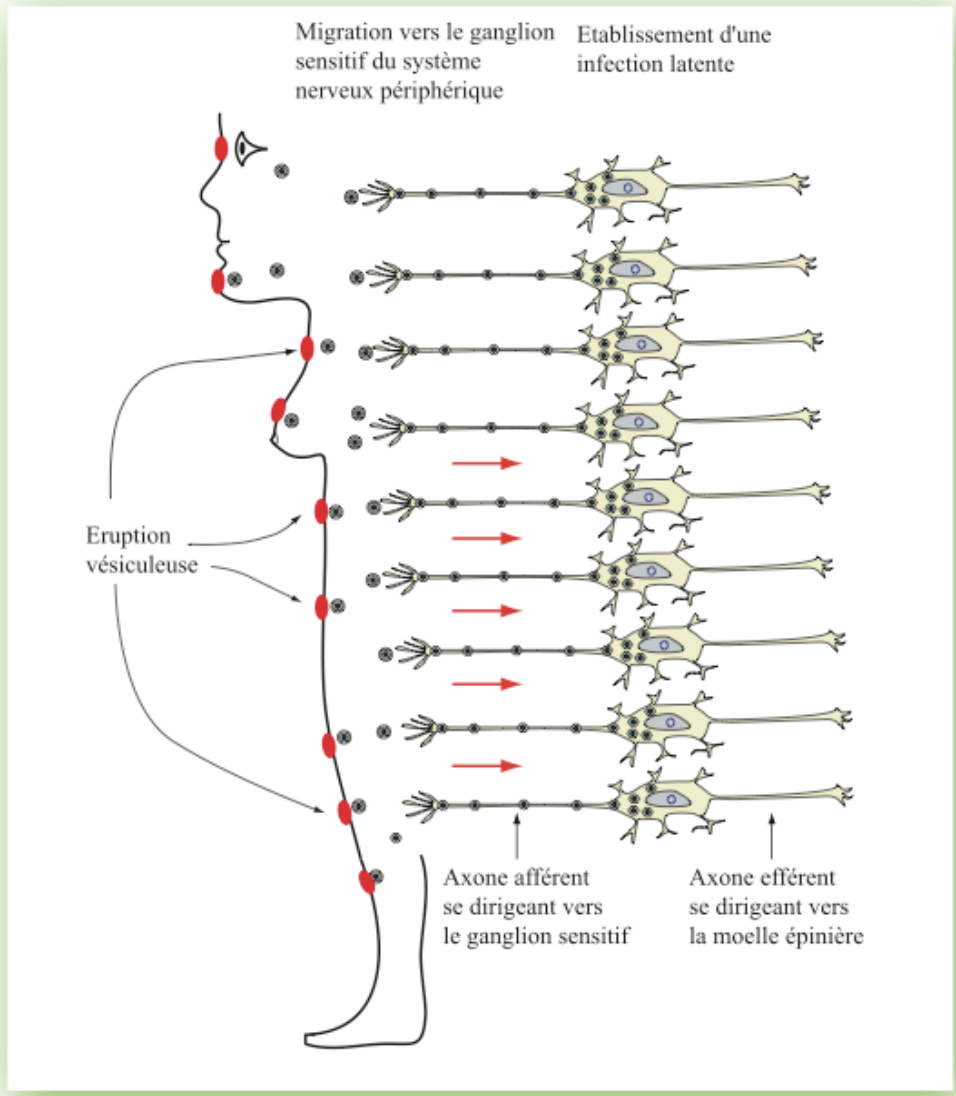
Pathogenesis of varicellovirus in primates,  
Werner J.D. Ouwendijk\* and Georges M.G.M. Verjans J Path 2014

# Le classique schéma du déroulement de l'infection



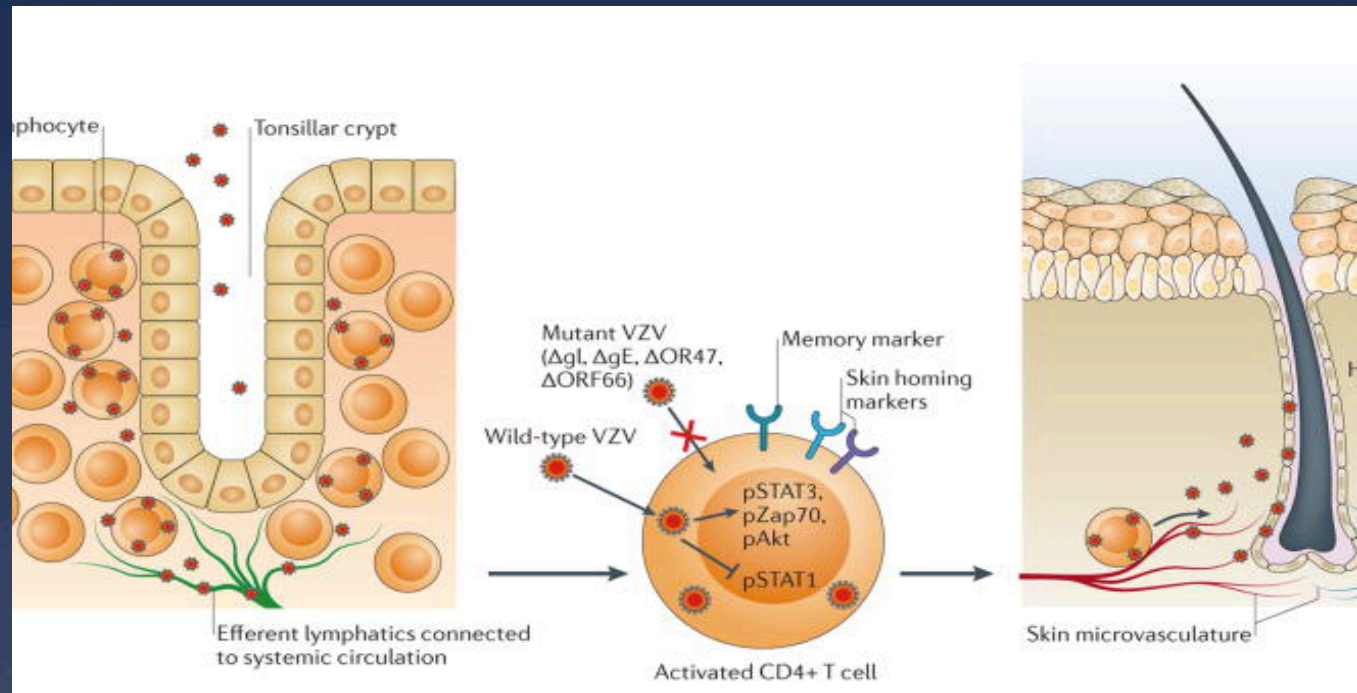
© *Virologie Médicale*, coordonné par J.-M. Hureau, H. Agut, J.-C Nicolas et H. Peigue-Lafeuille, éditions Estem, 2003.

Infection des cellules T :  
Transport vers la peau  
Et les ganglions sensitifs



© *Virologie Médicale*, coordonné par J.-M. Hureau, H. Agut, J.-C Nicolas et H. Peigue-Lafeuille, éditions Estem, 2003.

# Le tropisme pour les cellules T : clé de l'infection / rôle de gE et gI, ORF 47, 66

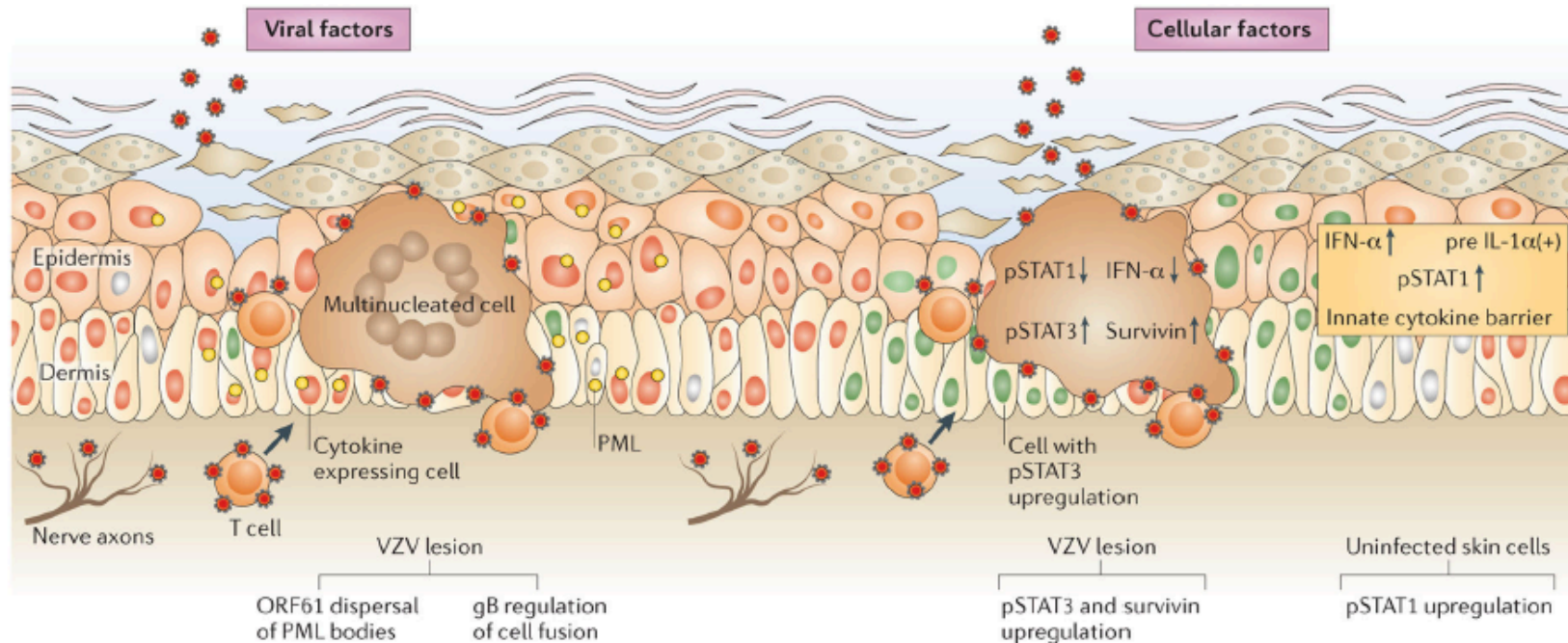


- Infection intense des amygdales, transfert des cellules épithéliales vers les cellules T dans le MALT
- Tropisme pour les cellules T mémoire activées portant des marqueurs de homing cutané et induction des marqueurs de homing (CCR4 ...) diffusion par virémie => lésions inhomogènes et éparpillées
- gE +++ et gI hétérodimère : endocytose et tropisme pour les cellules T
- Délétion de gI ou mutation du domaine de ge fixant gB : réplication prolongée et délétère dans les neurones et pas de réplication cutanée
- MSP gE variant naturel à réplication extensive dans la peau

# Lésions cutanées : une coopération entre protéines virales et des facteurs cellulaires

Zerboni et al.

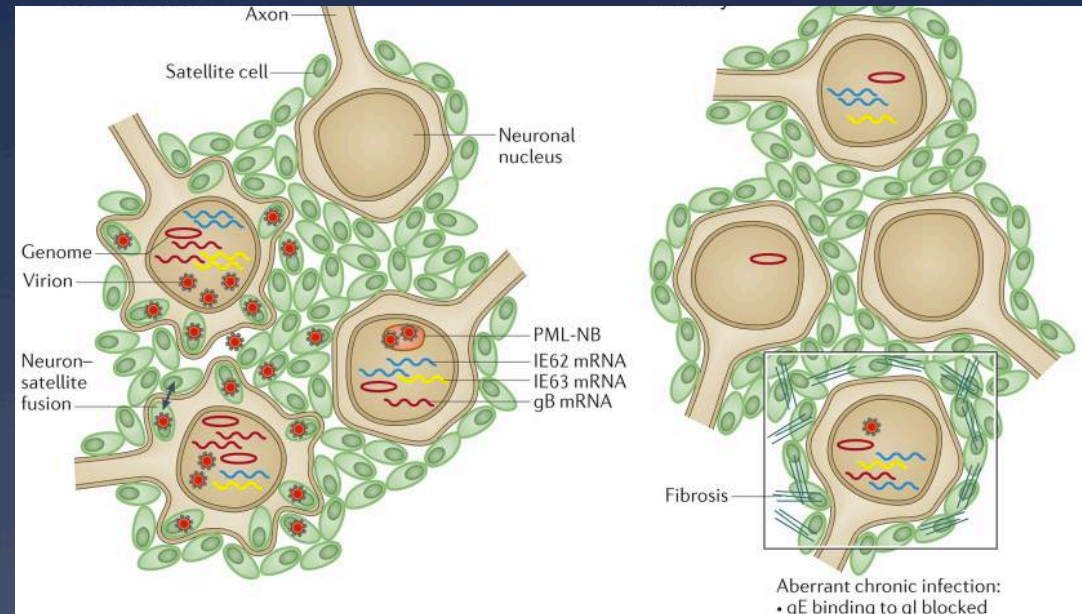
Page 26



- gB provoque la fusion des cellules infectées (association gH et gL hétérodimères) sauf T cells (entrée directe?), gE et gI sont également essentielles (variant gE D150N-MSP)
- ORF 47 tropisme cutané et ORF 66 tropisme T cells
- Stimulation de STAT3 dans les cellules infectées : antiapoptotique et inhibition  $INF_{\alpha}$  et STAT1, et stimulation de l'autophagie
- Stimulation de STAT1 dans les cellules adjacentes : proinflammatoire et  $INF_{\alpha}$
- PML sequestre les virions et prévient l'invasion du derme. Elle est contrecarrée par la sumo-like protein ORF61 dont la transactivation est limitée par la liaison de ORF62 à SP1

# Latence/Réactivation

- \* Génome sous forme épisomale « minichromosome »
- \* Sites de latence :
  - \* Neurones sensitifs
  - \* Cellules satellites
- \* Latence : 4% des neurones
- \* 31 copies/10<sup>6</sup> cellules ganglionnaires (2 à 5 copies/neurone) (1000 à 10 000 pour HSV)
- \* Réactivation : 25%



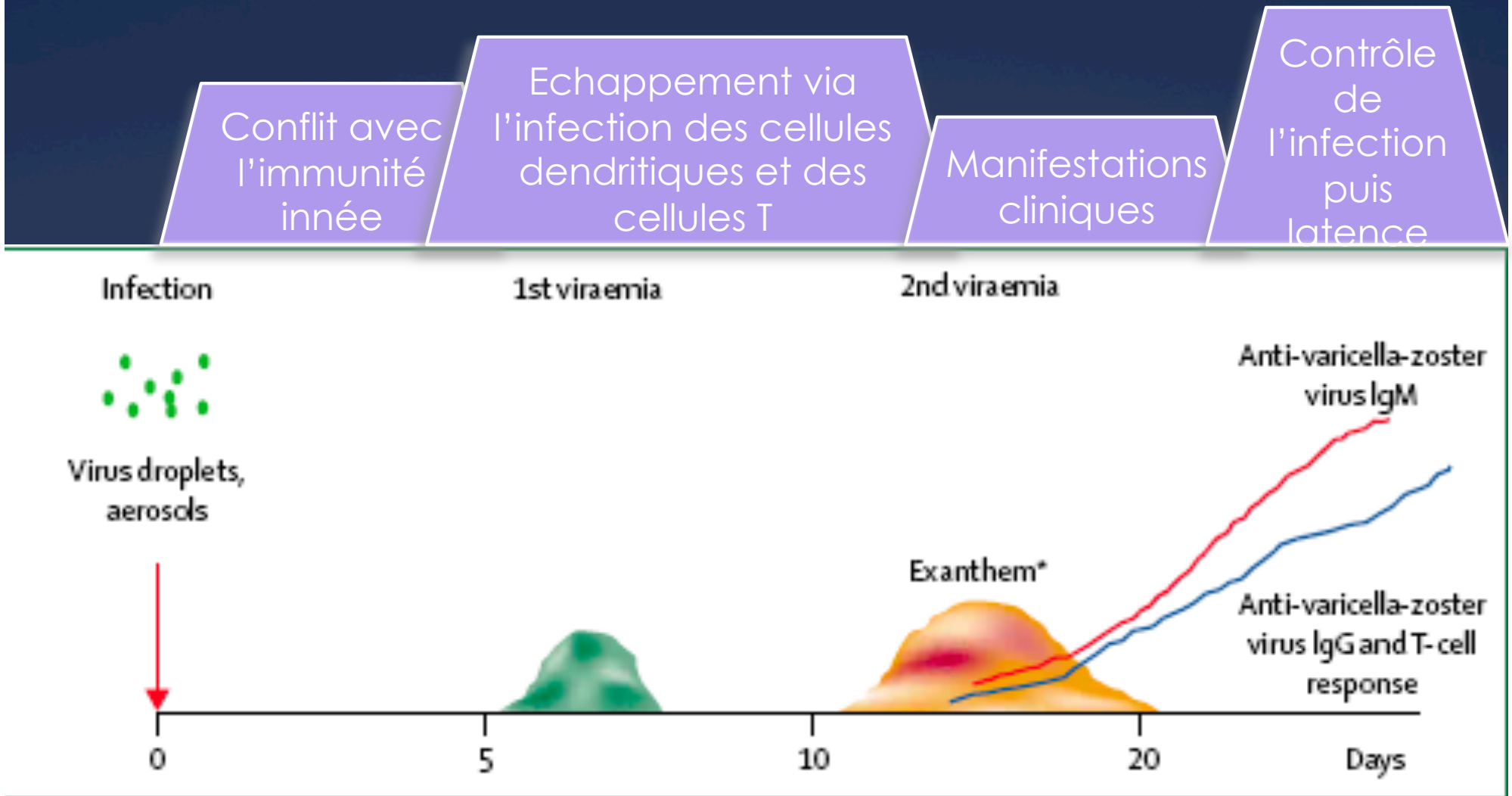
## Gènes de latence :

- L'interaction gE/gI est essentielle pour la transition réplication->latence
- Fusion avec cellules périphériques
- Réactivation : gB, IE62, IE63 rôle des interactions avec facteurs de transcription cellulaire (IE 62 / SP1) PML

**L'établissement de la latence dépend de facteurs viraux**  
**Le maintien de la latence dépend de la réponse cellulaire T**  
**Rôle de la réplication prolongé dans les DPZ ?**



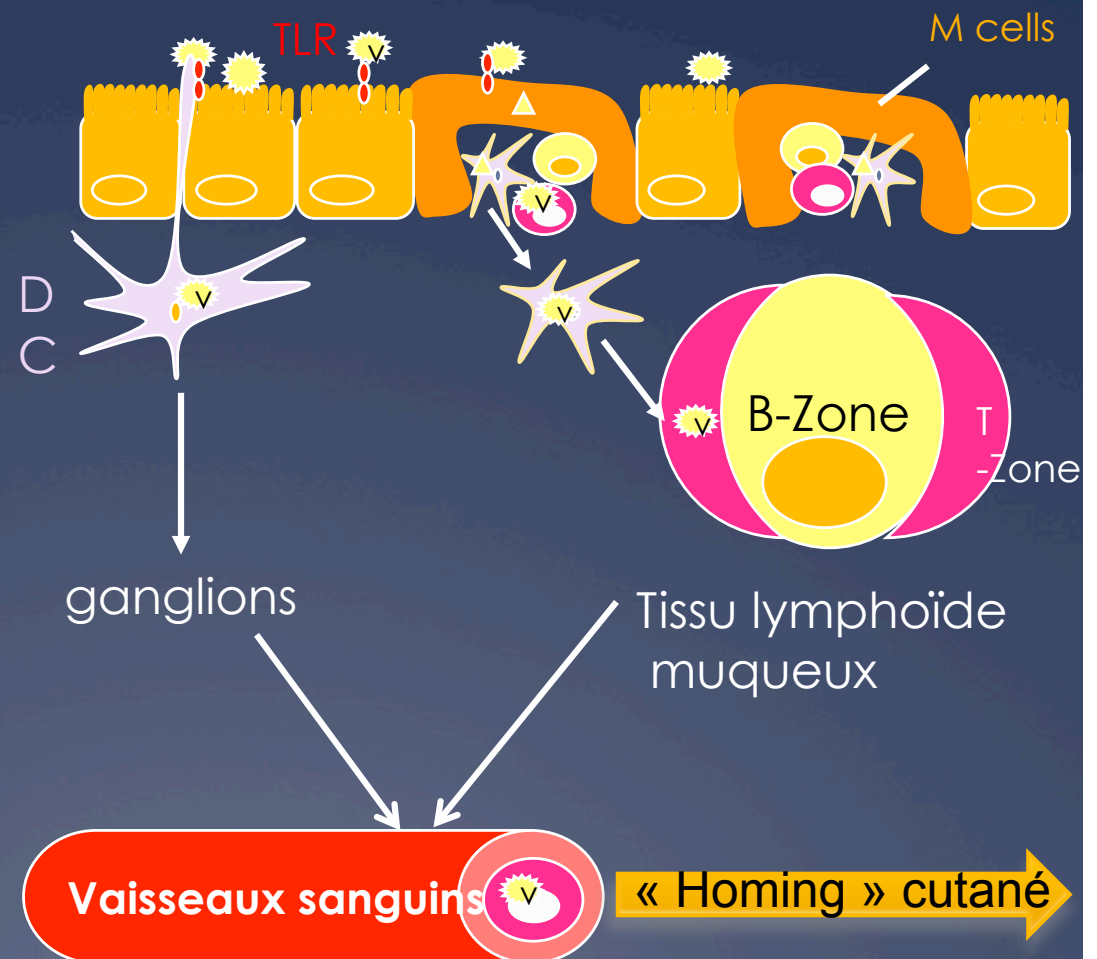
# Equilibre hôte-virus



# Echappement viral au cours de la varicelle

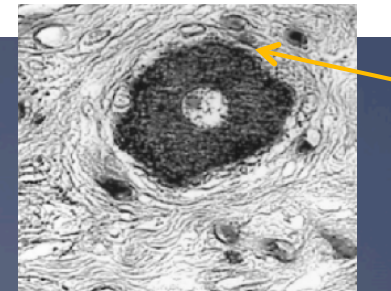
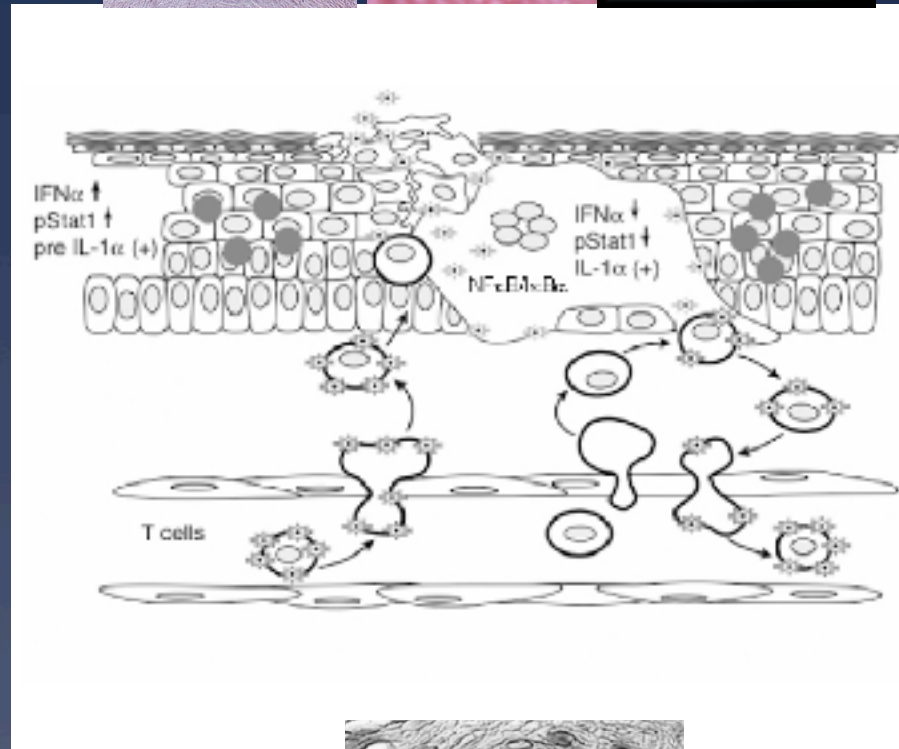
- \* Infection précoce et productive des cellules dendritiques et des cellules T CD4+ et CD8+ immatures et matures
- \* Inhibition de l'apoptose des DC et des Ly T et des capacités de présentation de l'antigène des DC
- \* Lymphtropisme permettant la dissémination vers la peau à partir des cellules mononucléées du sang : **virémie leucocytaire**
- \* 0,01% des PBMC sont infectés

## Infection productive des amygdales



# Echappement au niveau du derme

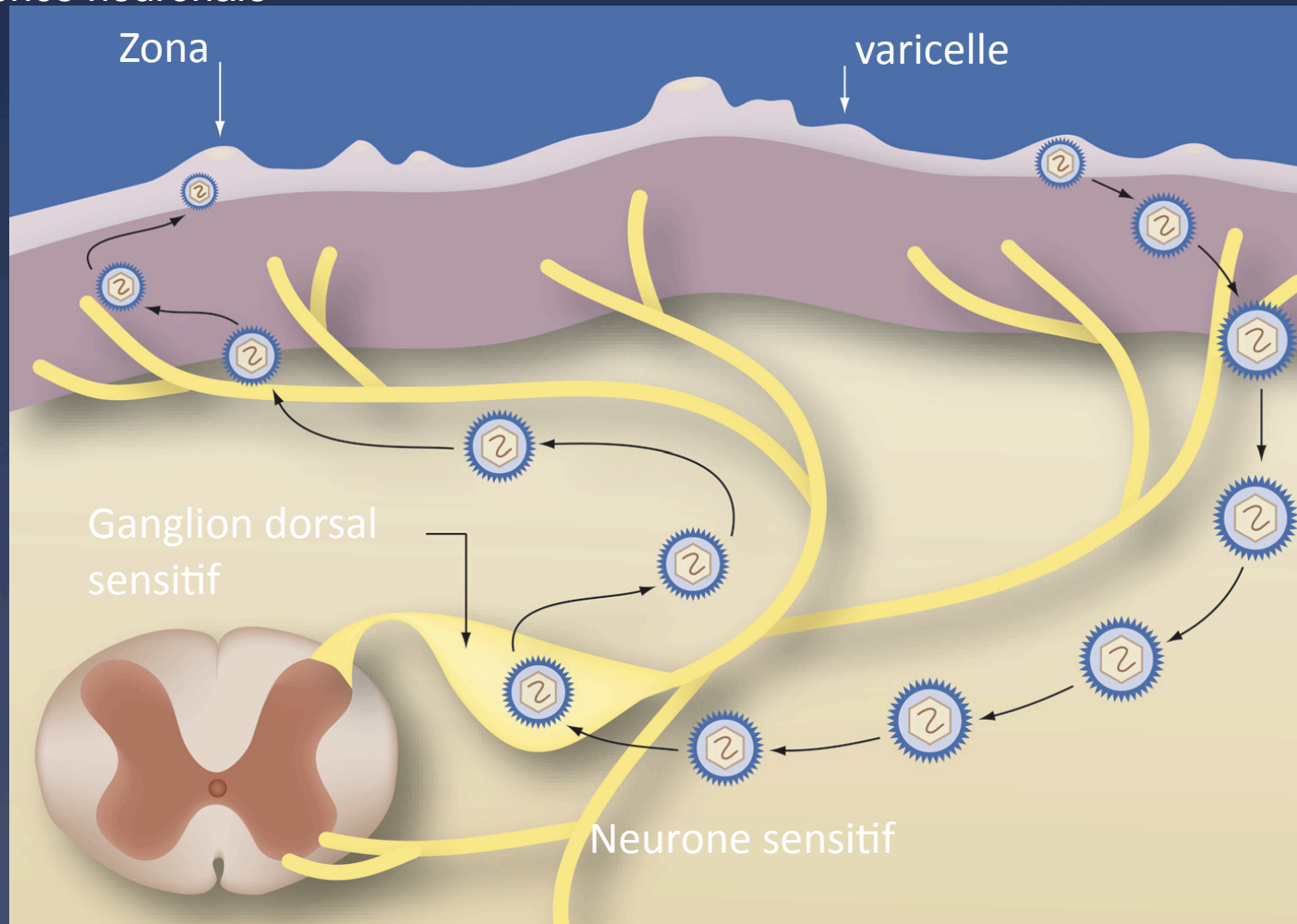
- \* Production virale intense, Inflammation et infection productive des cellules T, des kératinocytes, des cellules dendritiques, des macrophages et des cellules endothéliales => vascularite et dégénérescence cellulaire
- \* Inhibition de la réponse immunitaire innée et adaptative
  - \* Inhibition de l'expression du CMH I (rétention des molécules dans le Golgi et dégradation) par ORF 66
  - \* Inhibition de l'expression des CMH II en réponse à l'interféron => perte de cytotoxicité
  - \* Séquestration de  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  => diminue la production d'INF
  - \* Au sein des lésions : les cellules dermiques et épidermiques infectées n'expriment pas de CMH II aux stades précoces de l'infection => limite l'immunosurveillance
- \* Infection productive des neurones sensitifs et des cellules périneurales (cellules de Schwann et astrocytes) (sauf souche vaccinales)



# Primo-infection et réactivations

Réactivation dans le territoire du ganglion  
Réplication /inflammation : douleur  
Dégénérescence neuronale

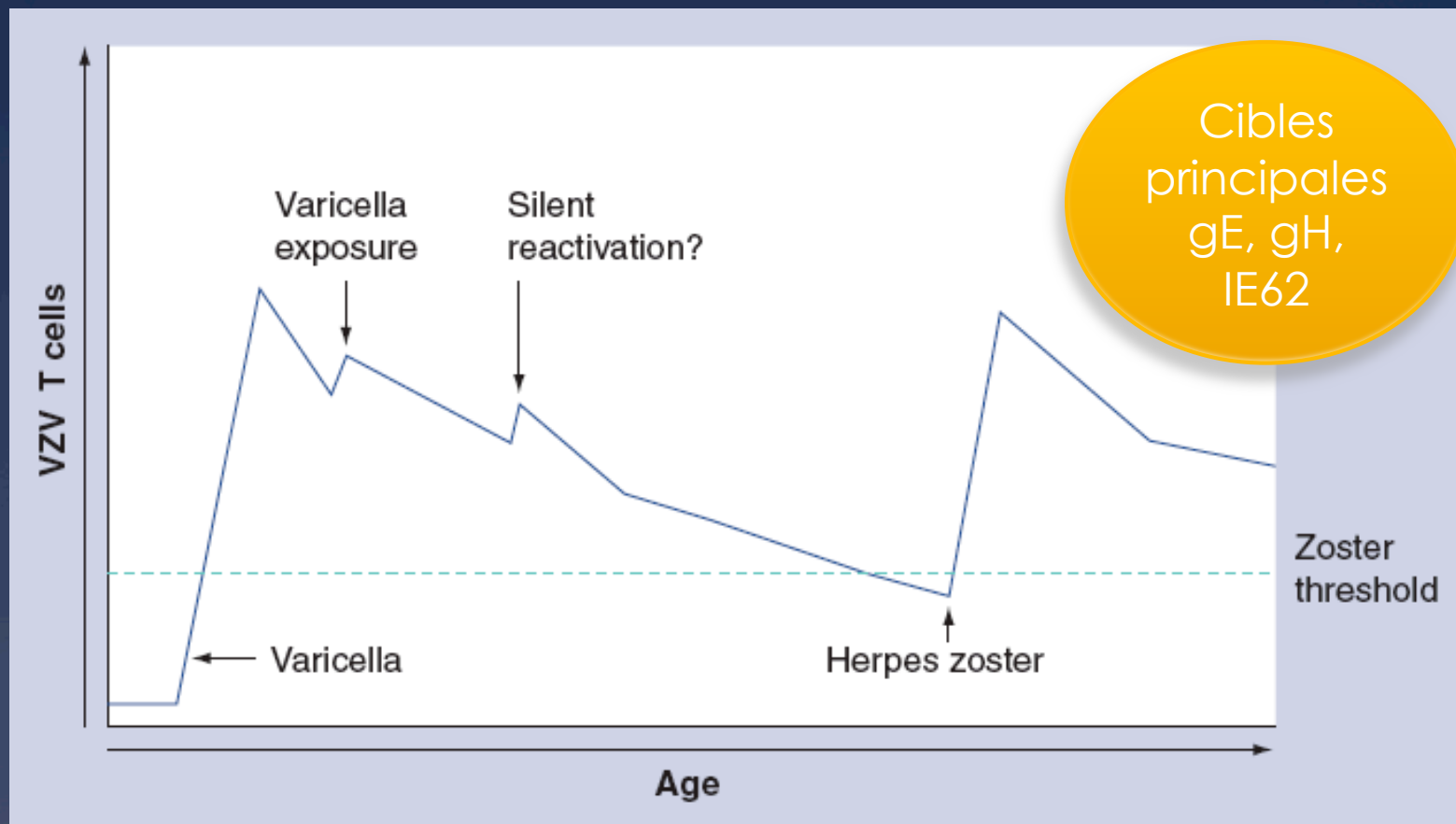
Le virus gagne le ganglion sensitif  
par voie hématogène ou centripète axonale



*D'après R H Johnson Expert Rev. Vaccines 9(3 Suppl.), 21–26 (2010)*

# Rôle de l'immunité cellulaire

- La durée et la gravité des signes cliniques , et la fréquence et la gravité des réactivations dépendent de la réponse cellulaire T :



Arvin A. Aging, immunity and the varicella-zoster virus. *N. Engl. J. Med.* 352, 2266–2267 (2005).

- Cellules T mémoire et Cellules T Cytotoxiques CD4+ et CD8+  
Dans le sang périphérique (1/40 000 PBMC) et dans les tissus lymphoïdes  
Cible : IE 62 et les glycoprotéine d'enveloppe ; répertoire large chez le sujet sain  
Persiste pendant des années

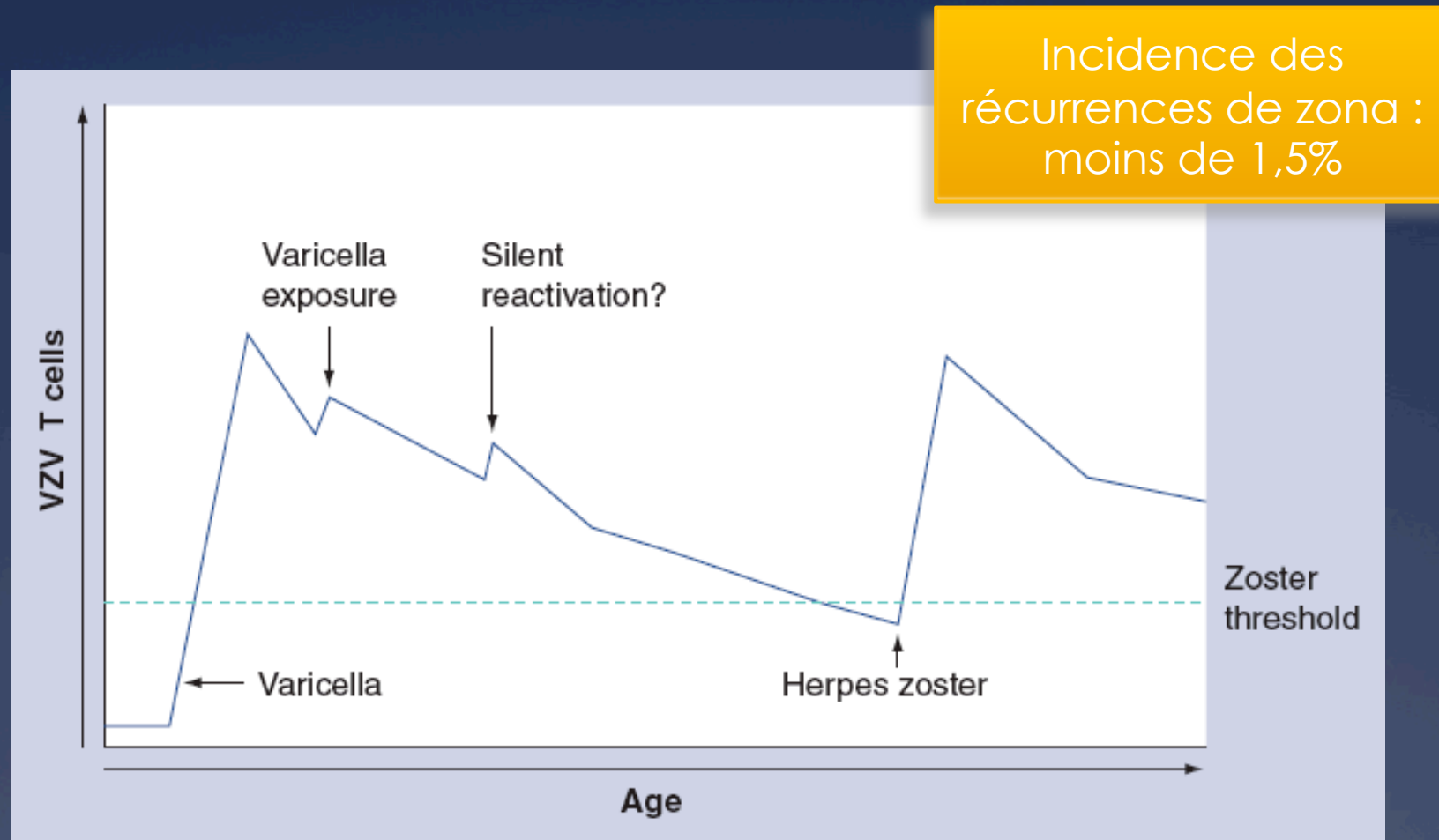
# Réponse Anticorps

- \* De spécificité large
  - \* Intense
  - \* Neutralisante, fixant le complément et de type ADCC
- \* Persiste pendant des décennies
- \* Protection partielle contre les signes cliniques pendant l'incubation (n-né, IG post exposition chez les enfants ID)
- \* Action à la porte d'entrée ou blocage de la virémie
- \* Inefficace à parti du rash
- \* Ne suffit pas à prévenir les réactivations (agammaglobulinémies vs greffe de moelle)

# Le maintien de l'immunité cellulaire est primordial pour prévenir les réactivations

- \* Baisse de l'immunité cellulaire => augmentation de fréquence des zozas
  - \* Hodgkin : +20%
  - \* Greffe de cellules souches hématopoiétiques : +15-50% la première année
  - \* Greffe d'organe : +5-15%
  - \* HIV : baisse des CD4 multiplie par 190 le risque de zona
  - \* Comorbidités ou tt immunosuppresseurs : diabète, Crohn, RCH, lupus, arthrite rhumatoïde...
  - \* Immunosénescence : baisse globale des réponses immunes avec perte des réponses cellulaires T
- \* Contact avec le VZV augmentent les cellules T spécifiques circulantes et les réponses aux tests intradermiques indépendamment de la réponse anticorps :
  - \* Contact de personne à personne
  - \* Vaccin zona du sujet âgé
  - \* Réactivations subcliniques (ex greffe de moelle,)

# Les réactivations, stimulant de l'immunité cellulaire





# Rôle des réinfections ?

- \* Infection par une nouvelle souche exogène, parfois de génotype différent
- \* Malgré la présence d'anticorps sériques (se traduit par une élévation du taux des anticorps)
- \* Traduction clinique : 15-20% (?) varicelle.... Ou latence puis zona
  - \* Jeune âge
  - \* Infections inapparentes ou peu symptomatiques
  - \* Charge virale élevée
  
  - \* Immunodépression latente (zona varicelle)
  - \* Facteurs génétiques (cas familiaux)
- \* Ces souches peuvent se réactiver, y compris chez des sujets vaccinés (zona à souche non OKA). Y compris en cas d'infection inapparente.
- \* La capacité des souches à se répliquer localement et au niveau des tissus lymphoïdes conditionne la stimulation des réponses immunes cellulaires et donc la protection contre de futures réactivations

# Place du vaccin zona comme booster de l'immunité

- \* Virus vivant atténué se réplique, persiste et parfois se réactive
- \* Rôle de booster de l'immunité cellulaire
- \* Contribue au maintien de l'immunité cellulaire spécifique chez le sujet âgé (augmentation des CTL spécifiques et des IgG après vaccination zona)
- \* Rôle difficile à identifier tant que circulent des souches sauvages

# Conclusion

- \* Le VZV est un virus ubiquitaire lymphotrope et neurotrophe, qui infecte l'individu persiste sous forme latente et se réactive
- \* Réactivations et réinfections entretiennent l'immunité cellulaire, élément essentiel de la protection contre les manifestations cliniques de l'infection et du maintien de la latence
- \* L'immunosénescence accroît le risque de zona par une diminution des réponses immunitaires cellulaires
- \* Place du vaccin dans ce contexte ? booster de l'immunité par le biais d'une réinfection, avec une souche répliquative mais atténuée. Durée de la protection ? . Place des vaccins recombinants?