

Varicelle et zona : aspects virologiques



Sophie Alain
CHU Dupuytren
Limoges



Varicelle et zona une pathologie fréquente

Primo-infection : varicelle

Varicelle
1268/100 000 habitants
3500 hospitalisations/an
20 décès

95% des adultes sont
séropositifs vis-à-vis du VZV
90% à 12 ans
99% après 40 ans

Infections secondaires
plusieurs dizaines d'années
après la PI : zona



Le VZV, un virus fragile mais persistant

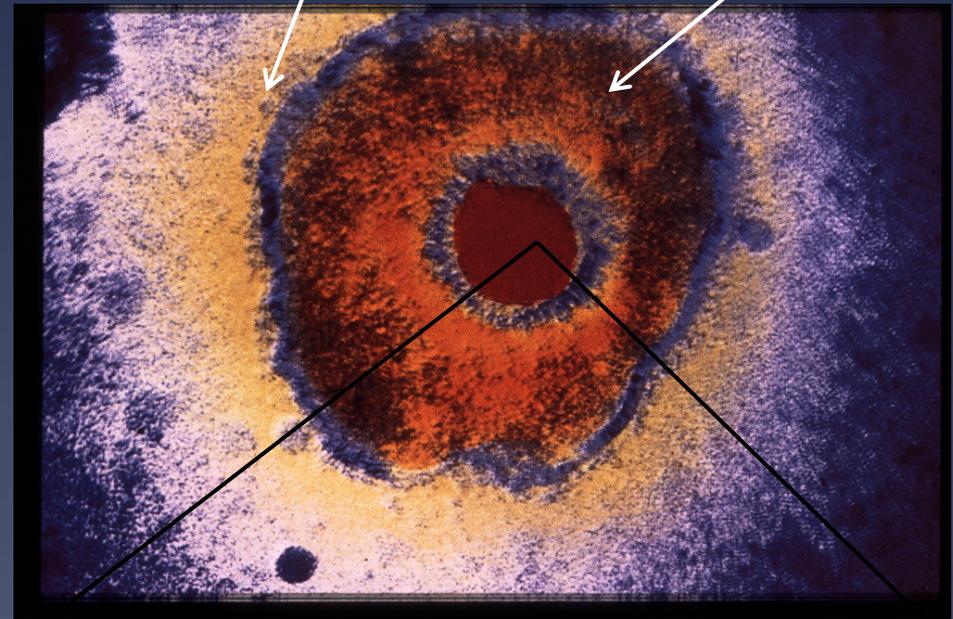
* *Alphaherpes virus*

* À spectre étroit : seul *varicellovirus humain*

- Virus fragile, diffusion de cellule à cellule (gE)
- Infection de la peau et des cellules T, de l'endothélium, des cellules neuronales et satellites
- Latence dans les ganglions sensitifs

Glycoprotéines d'enveloppe
gB, gC, gE, gH, gI et gL

IE 62



125kpb, 72 protéines



Un virus contagieux

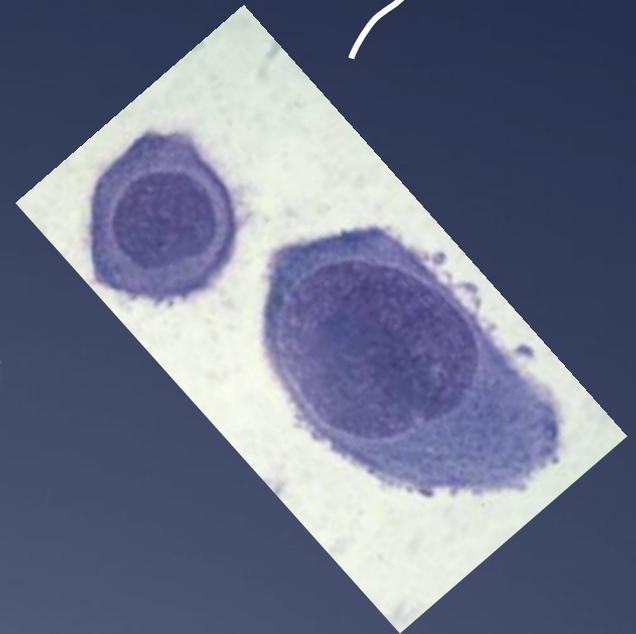
- * Seul *Herpesvirus* transmis par aérosol
- * Virus fragile, mais stable dans l'environnement
- * Transmis à partir des lésions
et des sécrétions respiratoires:

- * Taux d'attaque élevé :

(Hope-Simpson 1952)



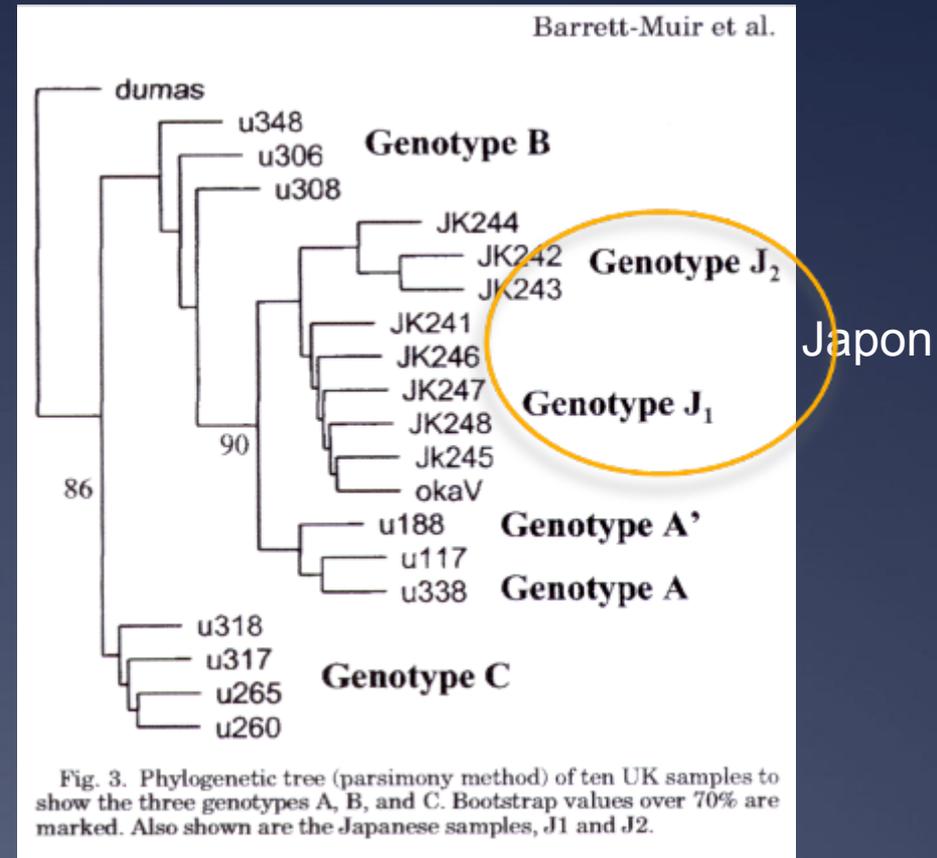
- * Zona : 4 fois moins contagieux
- * Transmission nosocomiale possible



VZV : un virus à ADN stable

* 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 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

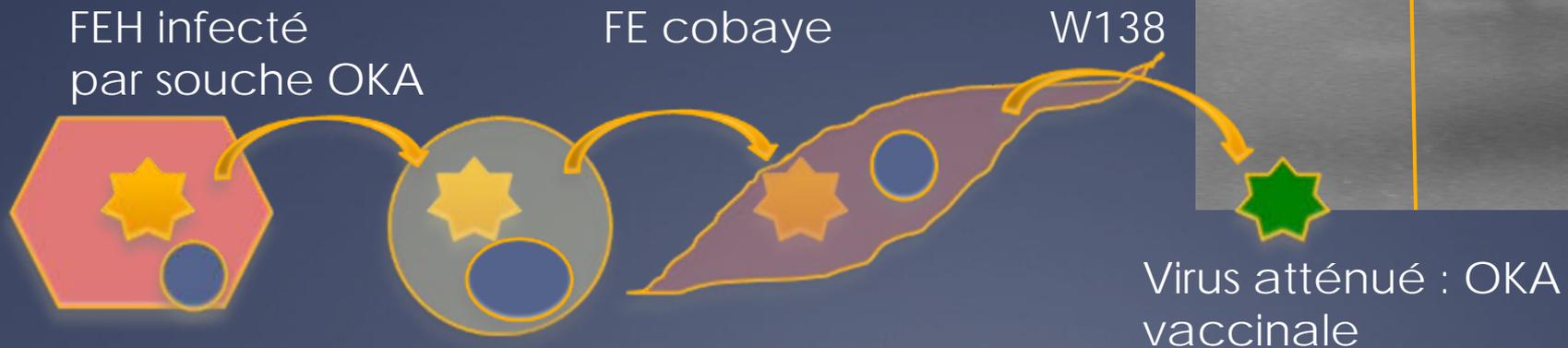
Variants d'implication clinique

* Variants d'échappement

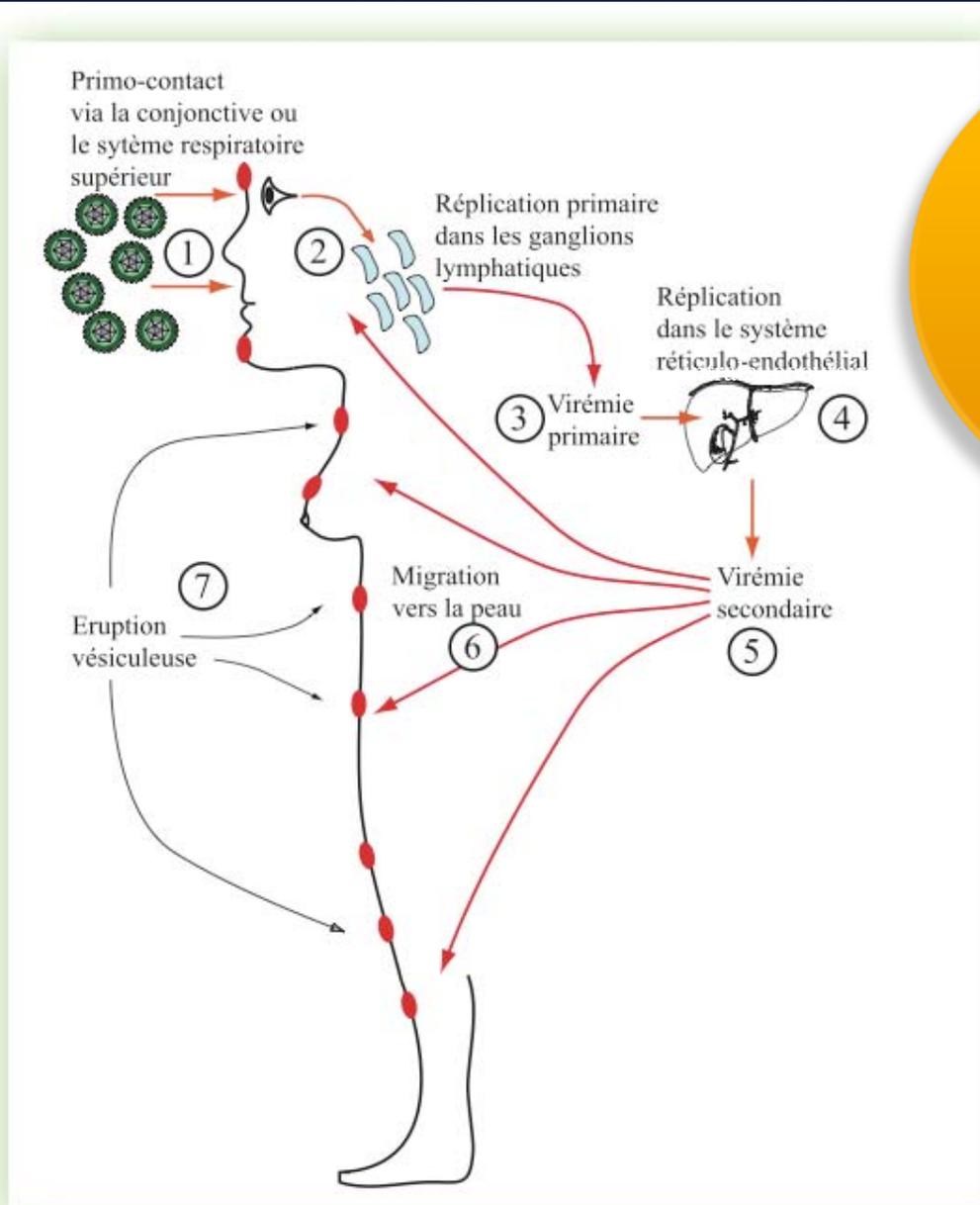
- * A la réponse immune : variants gE à croissance rapide avec échappement à la réponse cellulaire T
- * Aux antiviraux : mutants de la thymidine kinase (ORF 36) ou de l'ADN polymérase (ORF 28)

* Variants atténués

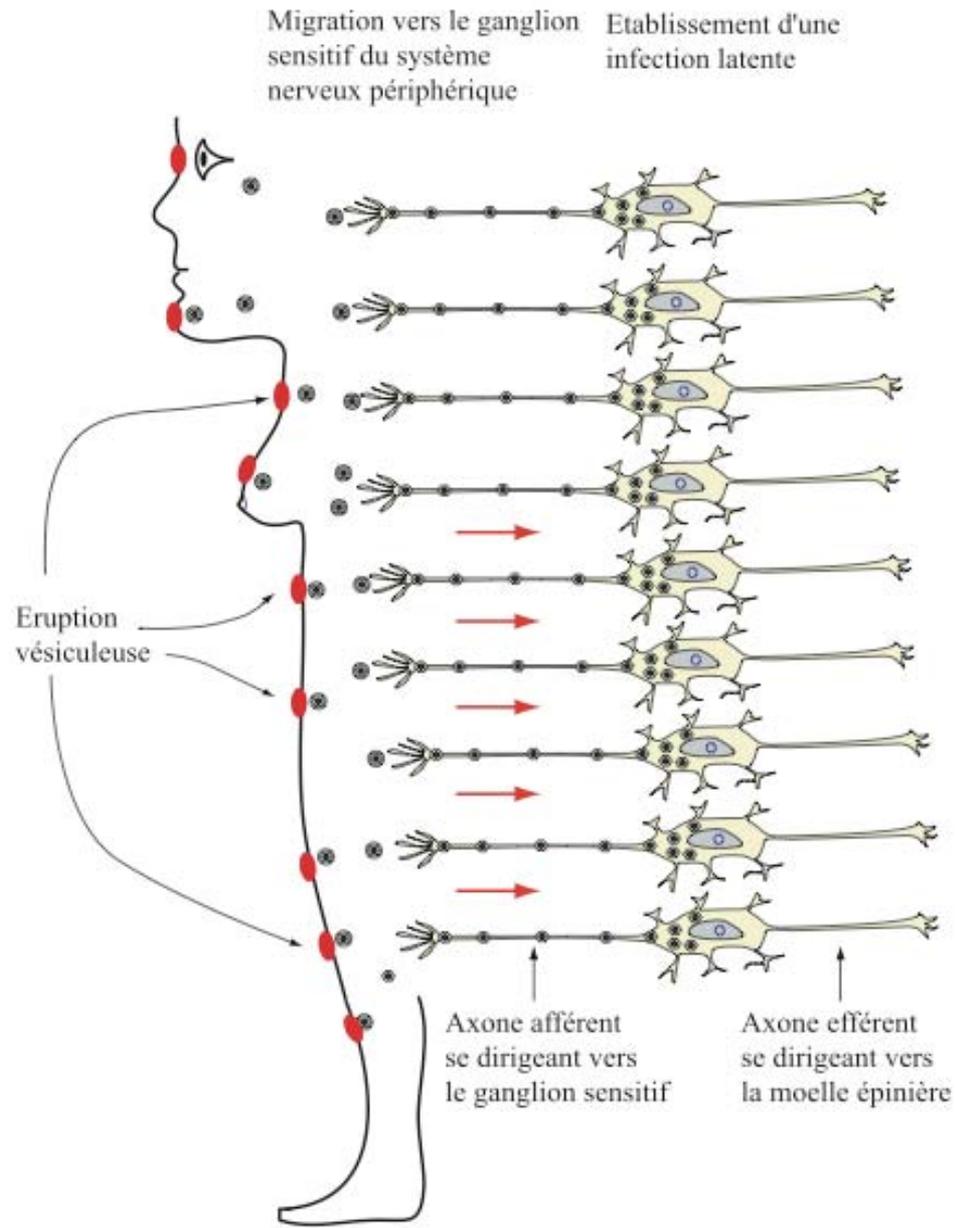
- * Souches vaccinales : mutations ORF 62



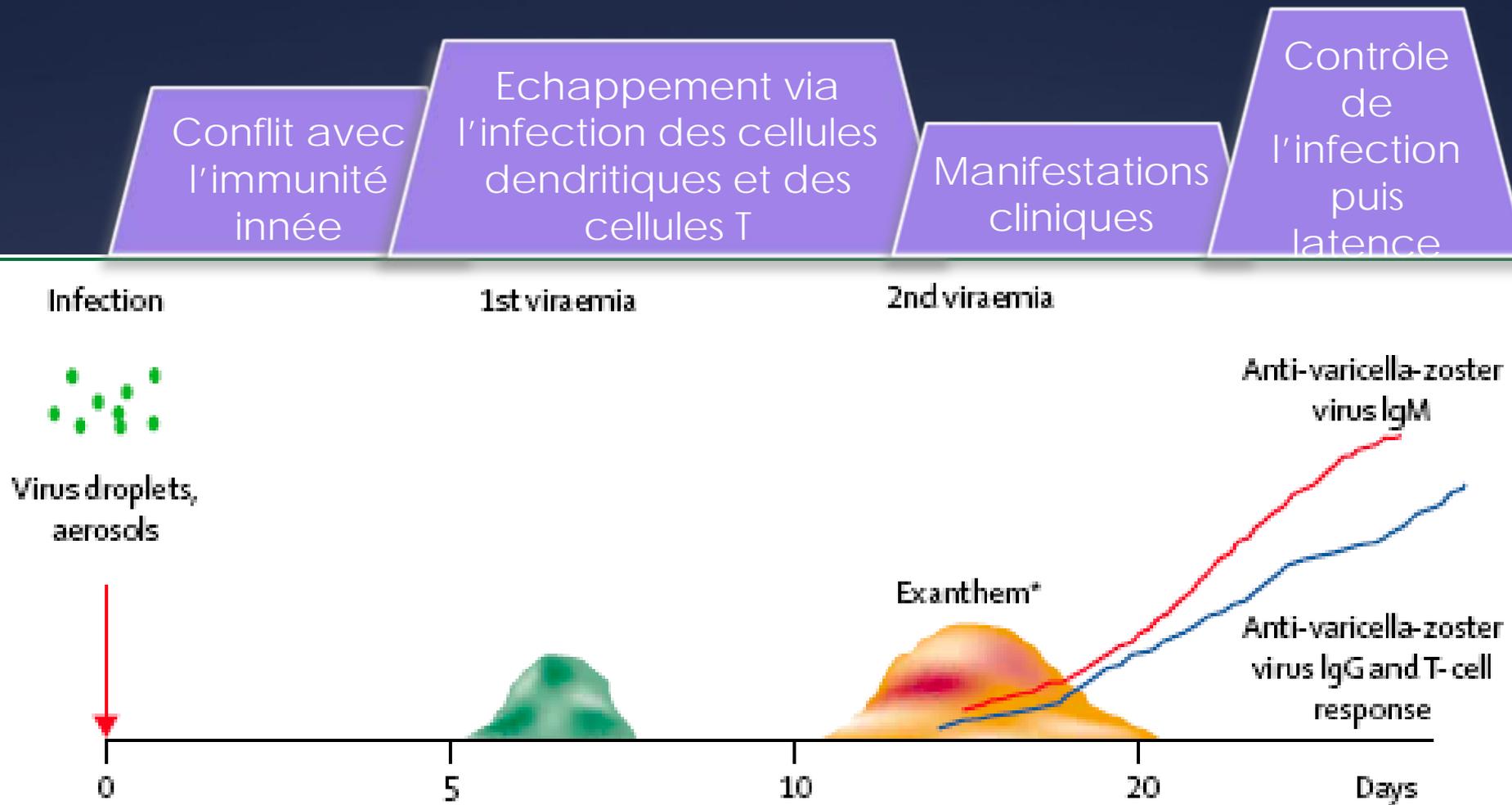
Déroulement de l'infection



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



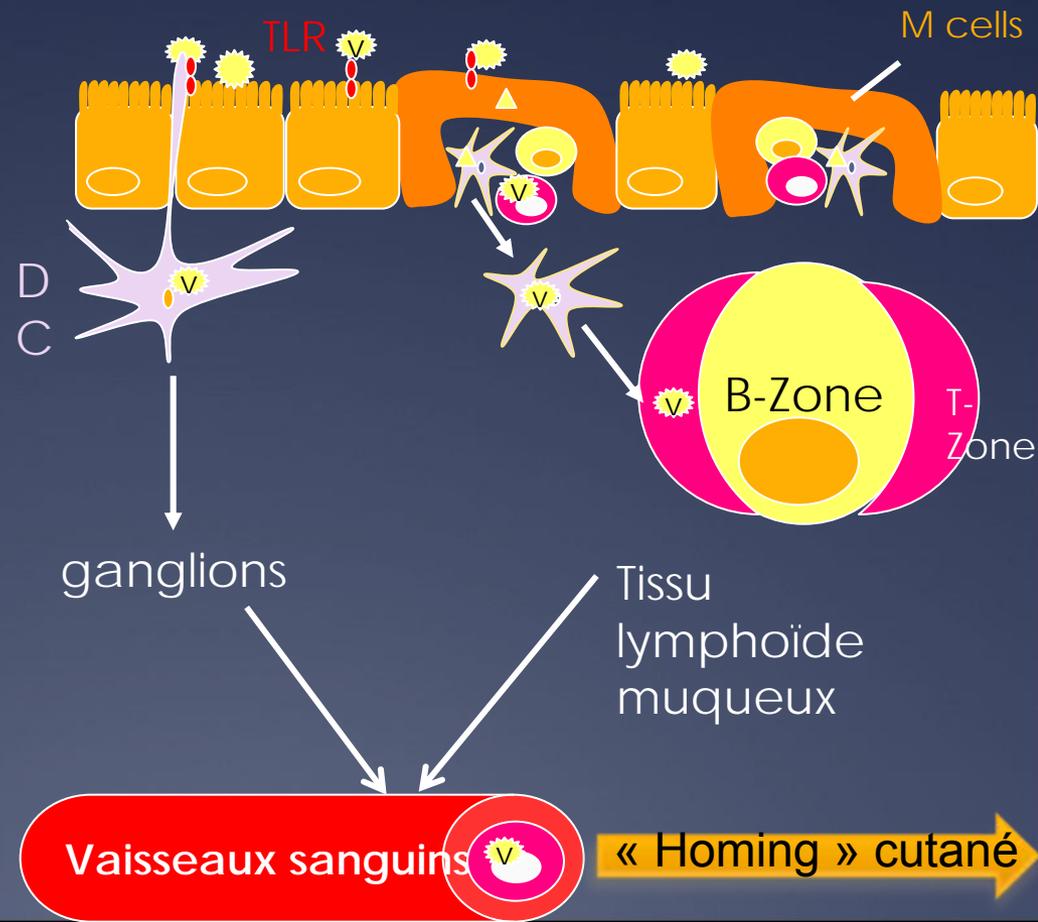
Equilibre hôte-virus



échappement 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
- * Lymphotropisme 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



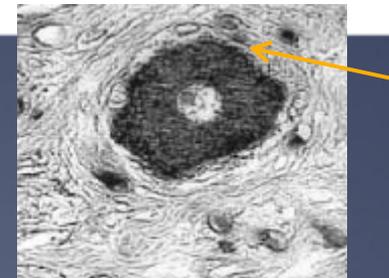
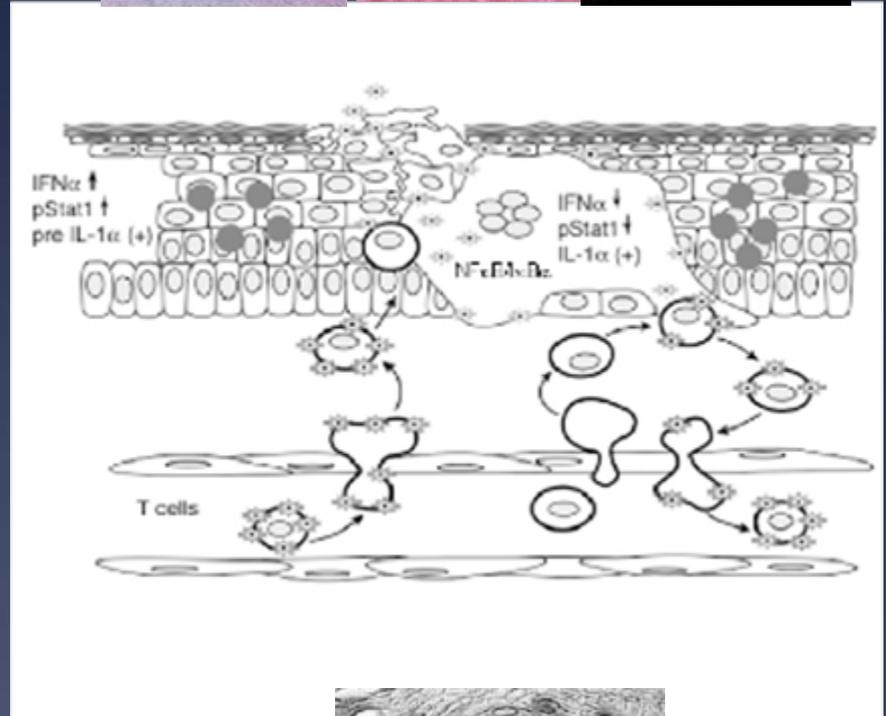
Echappement au niveau du derme

- * 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 NFκB => diminue la production d'INF
- * Au sein des lésions : les cellules dermiques et épidermiques infectées n'expriment pas de CMH II aux stade précoces de l'infection = > limite l'immunosurveillance

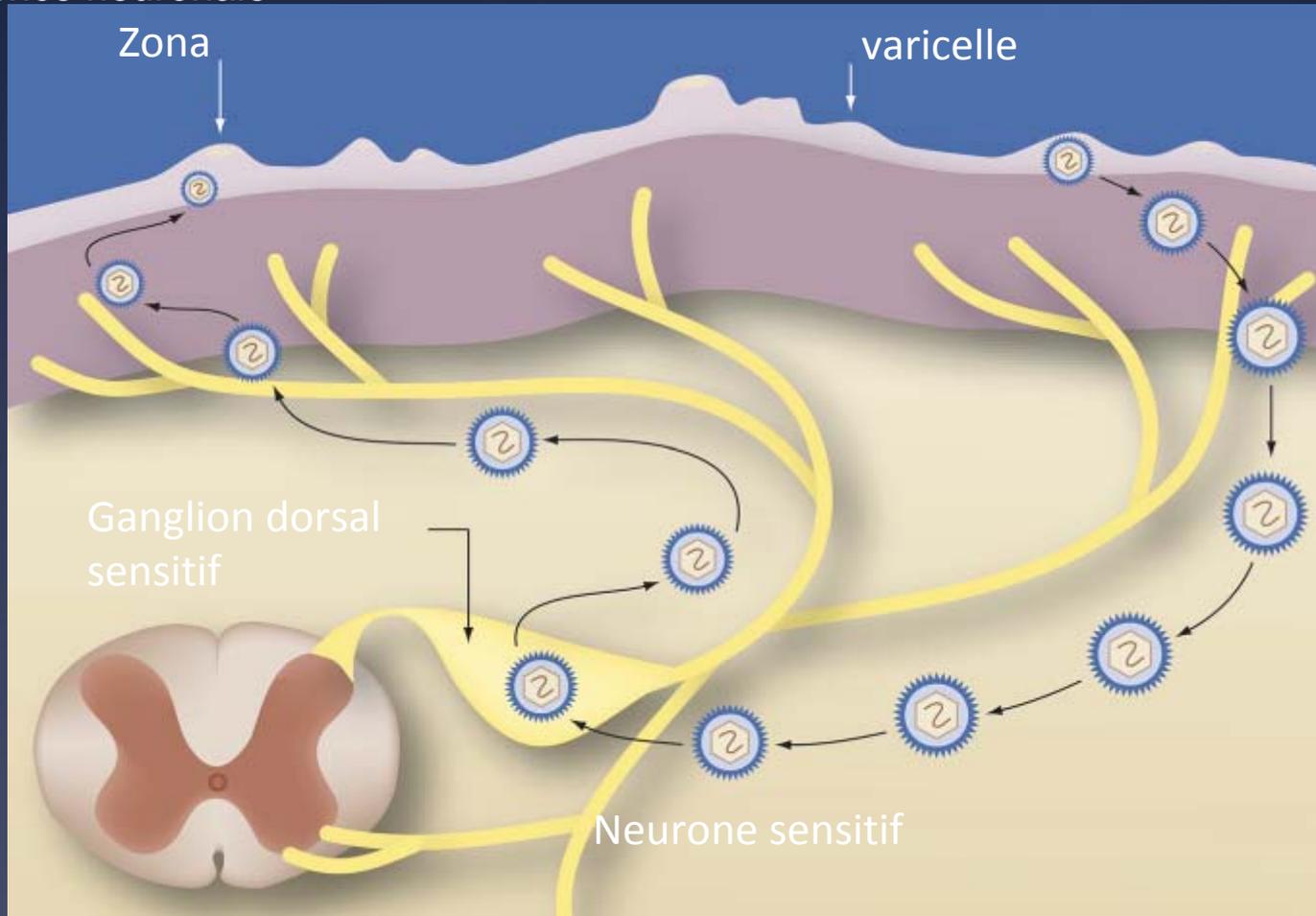
- * Infection productive des neurones sensitifs et des cellules périneurales (cellules de Schwann et astrocytes) (sauf souche vaccinales)



Primo-infection et réactivations

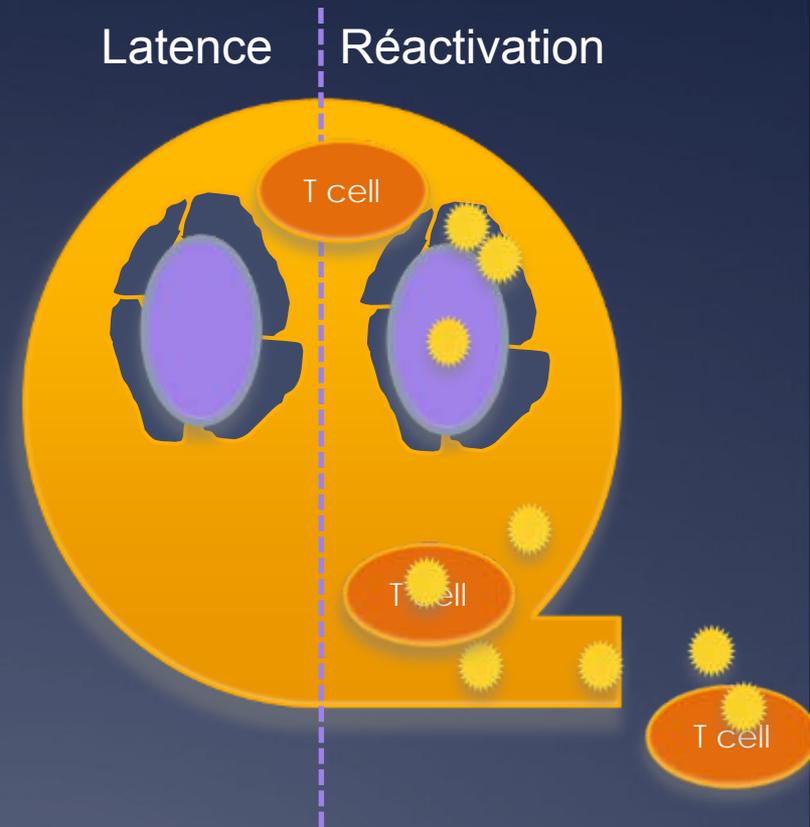
Réactivation dans le territoire du ganglion
Réplication /inflammation : douleur
Dégénérescence neuronale

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



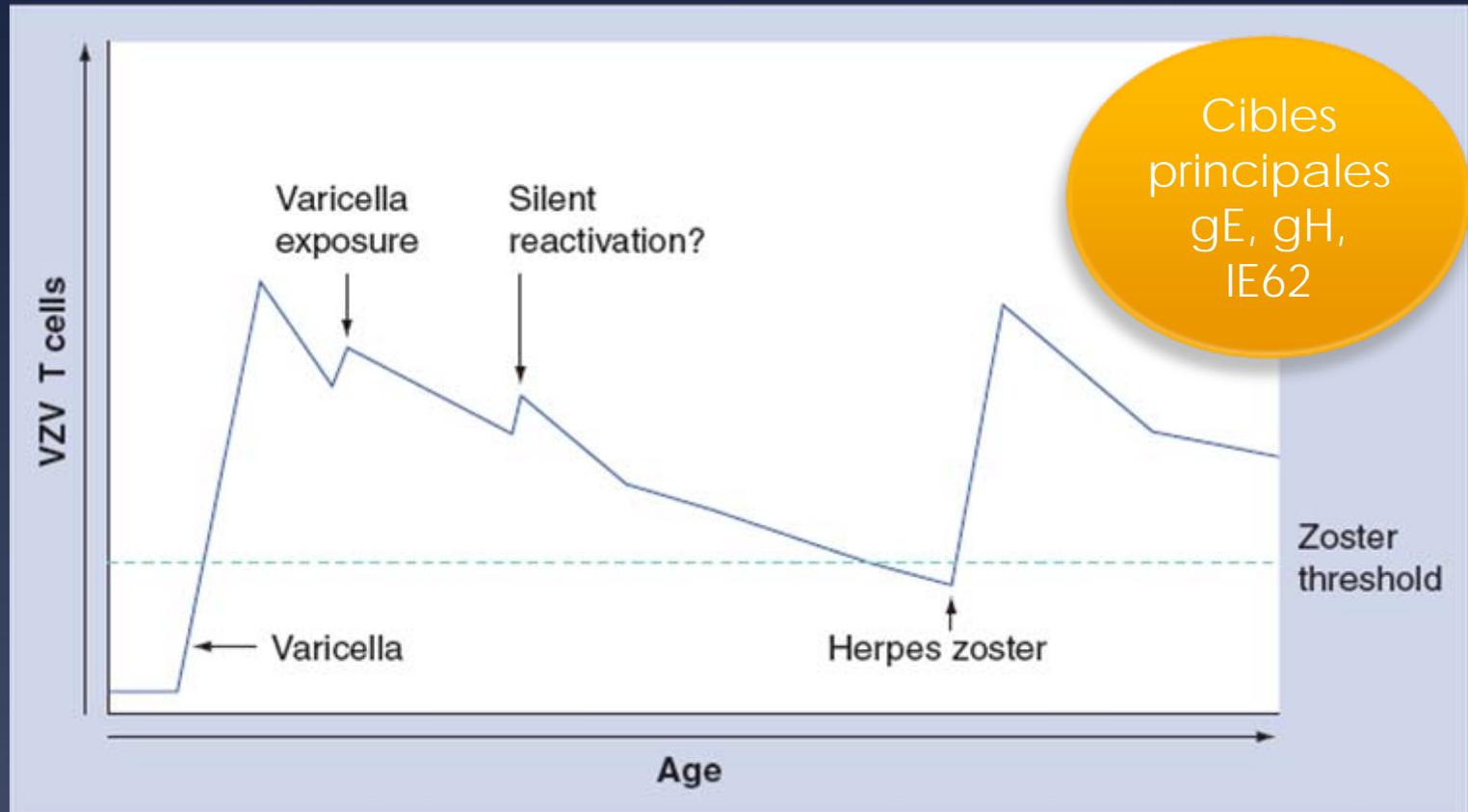
Latence

- * Génome sous forme épisomale
« minichromosome »
- * Sites de latence
 - * Neurones sensitifs
 - * Cellules satellites
- * 31 copies/10⁶ cellules ganglionnaires (2 à 5 copies/neurone) (1000 à 10 000 pour HSV)
- * Gènes de latence :
 - * 6 transcrits très précoces et précoces
 - * 6 protéines exprimées pendant les phases très précoces et précoces du cycle viral dont le transactivateur IE 62
- * L'établissement de la latence dépend de facteurs viraux
- * Le maintien de la latence dépend de la réponse cellulaire T



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

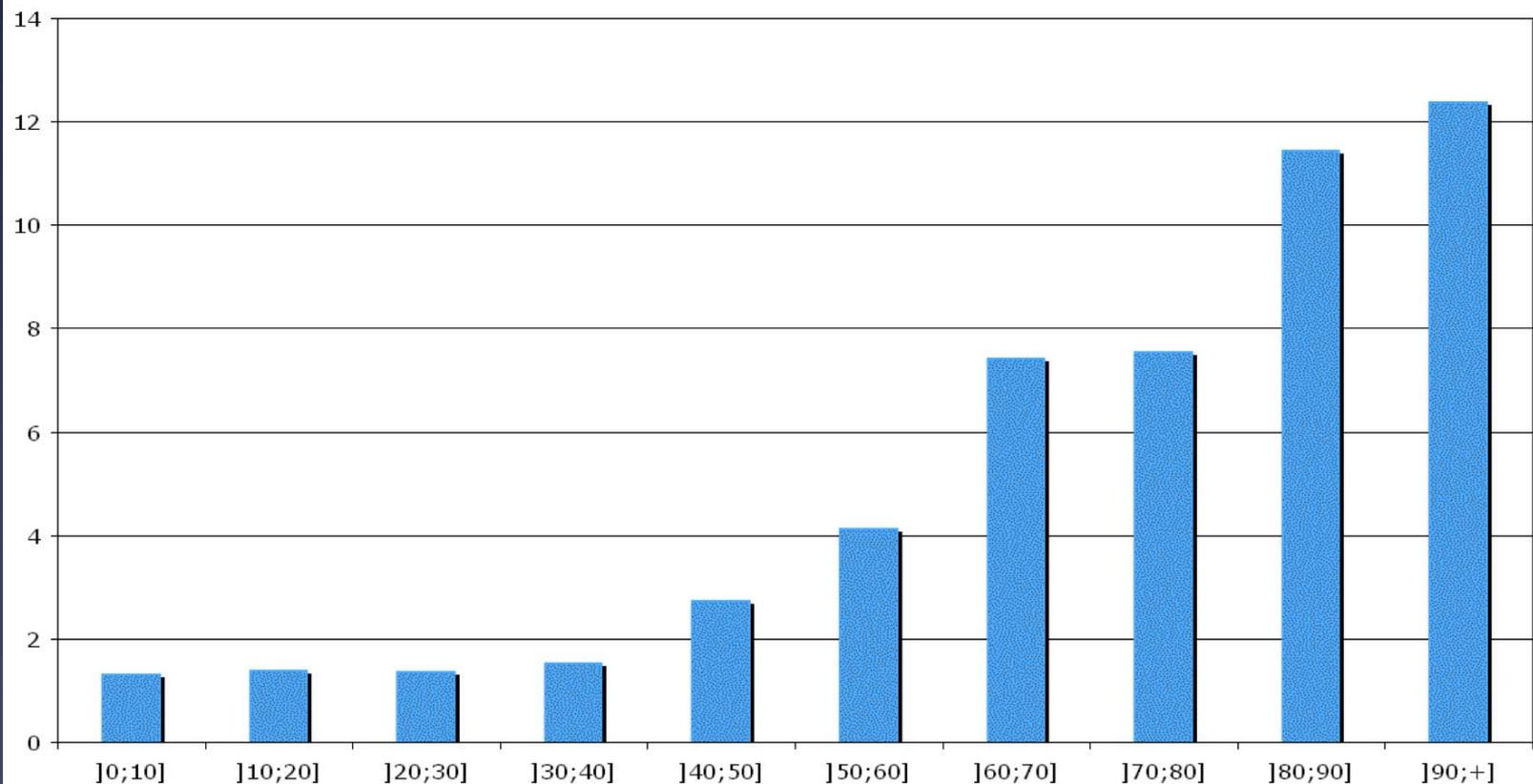
- * De spécificité large
 - * Intense
 - * Neutralisante, fixant le complément et de type ADCC
- * Persiste pendant des décennies
- * Protection partielle contre les signes cliniques pendant l'incubation (n-né, IG post exposition chez les enfants ID)
- * Action à la porte d'entrée ou blocage de la virémie)
- * 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

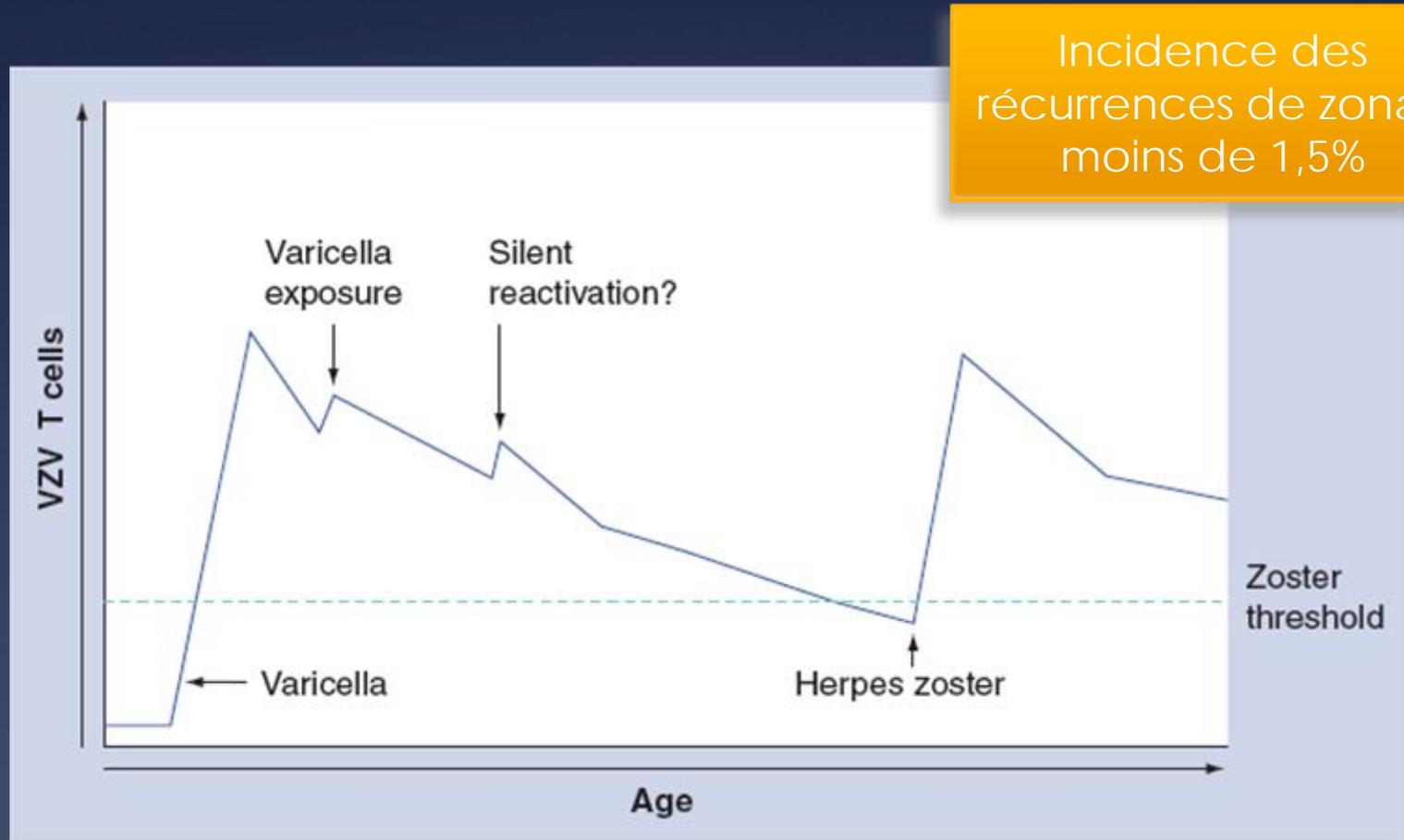
- * Baisse de l'immunité cellulaire => augmentation de fréquence des zozas
 - * Hodgkin : +20%
 - * Greffe de cellules souches hématopoiétiques : +15-50% la première année
 - * Greffe d'organe : +5-15%
 - * HIV : baisse des CD4 multiplie par 190 le risque de zozas
 - * Comorbidités ou tt immunosuppresseurs : 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 zozas du sujet agé
 - * Réactivations subcliniques (ex greffe de moelle,)

Incidence du zona avec l'âge en France

Taux d'incidences du zona par tranches d'âges en 2006



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 neurotrope, 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?