

## Infections par HTLV-1

Actualités 2016

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère, Docteur Gautier Hoarau. Mise à jour le 19/12/2016

### 1. Généralités sur les HTLV

Le virus HTLV-1 ou *human T cell leukemia / lymphoma virus type 1*, premier virus oncogène découvert chez l'homme, isolé en 1980, est responsable de la leucémie / lymphome T de l'adulte (*Adult T cell Lymphoma/Leukemia [ATLL]*), de la paraparésie spastique tropicale (*Tropical Spastic Paraparesia/HTLV-1 Associated Myelopathy [TSP/HAM]*), et d'infections opportunistes, en particulier de l'anguillulose.

Le virus HTLV2, isolé en 1982, possède une séquence proche d'HTLV1, mais en diffère par certains aspects épidémiologiques et pathogéniques. Il ne semble être associé qu'à de rares cas de neuro-myélopathie primitive proche des TSP/HAM. HTLV2 est endémique dans des populations d'Amérindiens et de Pygmées, mais aussi chez des toxicomanes aux drogues IV de nombreuses régions (Amérique, Europe, Asie). Sa prévalence est très variable.

Les virus HTLV3 et HTLV4 ont été découverts par PCR au sud Cameroun chez des personnes ayant des réactions HTLV indéterminées.

Le virus HTLV1 a une structure génétique très voisine du virus STLV1 du singe (Simian T-cell leukemia virus). Il n'existe pas de STLV2 proche du HTLV2.

### 2. Epidémiologie de l'infection à HTLV1

On estime à 10 à 20 millions le nombre de personnes infectées dans le monde. Les zones de haute prévalence (plus de 2% dans la population adulte) sont le sud du Japon, l'Afrique intertropicale, surtout l'Afrique centrale (Cameroun, Gabon, RDC, RCA), les Caraïbes dont les Antilles françaises, l'Amérique centrale et du sud (Colombie, Guyane française, Brésil, Surinam). La séroprévalence est de 3% aux Antilles françaises et en Guyane, elle est de 0,003% en France métropolitaine.

Sont aussi infectées les populations des pays du Moyen-Orient (Koweït, Iran, Irak, Israël), de l'Inde, les populations autochtones de Papouasie Nouvelle Guinée, d'Australie, des Iles Salomon, certaines régions de Mélanésie.

L'infection à HTLV-1 semble très rare dans les îles de l'océan Indien, sauf aux Seychelles. Sept cas ont été dépistés à La Réunion, entre 2007 et 2016, parmi 241 058 dons du sang, par la méthode Western-Blot. Depuis 1994, 2 cas de lymphome T, et 3 cas de paraplégie spastique ont été identifiés à la Réunion. Aux Seychelles (87 400 habitants en 2012), où l'HTLV-1 est également dépisté chez tous les donneurs de sang, 43 cas ont été confirmés au cours des cinq dernières années par Western-Blot et 10 à 20 cas de lymphome et de paraplégie spastique sont répertoriés.

La transmission se fait selon trois modes :

- transmission verticale mère-enfant, rarement in utero, surtout par l'allaitement maternel prolongé de plus de 6 mois,
- transmission sexuelle, avec une transmission préférentielle, mais non exclusive, dans le sens homme - femme,
- transmission par voie sanguine : transfusions sanguines (culots globulaires, concentrés plaquettaires, le plasma n'est pas contaminant), utilisation par les toxicomanes de seringues ou de matériel contaminé, par l'intermédiaire de cellules lymphoïdes infectées.

Trois à sept pour cent des sujets infectés développent une maladie (ATLL, TSP/HAM, ou plus rarement uvéite, dermatite, polymyosite, arthrite, syndrome de Sjögren).

Bien qu'ayant une grande stabilité génétique, l'HTLV-1 a plusieurs sous-types moléculaires viraux spécifiques de régions géographiques données. A ce jour, sept géotypes d'HTLV-1, dont quatre principaux, ont été définis : sous type A cosmopolite avec quatre sous-groupes (continental, japonais, d'Afrique de l'ouest, d'Afrique du nord), sous-type B d'Afrique centrale, sous-type C ou mélanésien, sous-type D de la partie ouest de l'Afrique centrale (Cameroun, Gabon, RCA). C'est le sous-type A, cosmopolite, sous-groupe continental, qui a été isolé à l'île de La Réunion.

L'origine suspectée de l'HTLV-1 est le STLV-1, équivalent simien de l'HTLV-1, isolé en 1982. Le STLV-1 est endémique chez de nombreuses espèces de singes de l'Ancien Monde. Des cas de leucémie ou de lymphome T similaire à l'ATLL ont été décrits chez des singes infestés par le STLV-1, mais aucun cas de neuro-myélopathie similaire à la TSP/HAM n'a été rapporté. Il y a une quasi identité de séquence entre la séquence de la protéine d'enveloppe gp21 du STLV-1 et celle du HTLV-1 du sous-type B en RDC. Pour le sous-type A, aucun STLV-1 proche de ce sous-type n'a été décrit.

### 3. Clinique de l'infection à HTLV-1

L'HTLV1 est responsable de deux maladies très sévères : l'ATLL et la TSP/HAM, mais aussi d'infections opportunistes, essentiellement de l'anguillulose.

#### 3.1. La leucémie / lymphome T de l'adulte liée au HTLV1 (ATLL).

C'est une hémopathie lymphoïde de l'adulte. Trois formes cliniques ont été décrites :

- les formes aiguës rapidement mortelles. La présentation clinique associe : poly-adénopathies, hépato-splénomégalie, lésions cutanées variées, hyperlymphocytose atypique (cellules en « trèfle » à noyau convoluté dans les formes leucémiques), hypercalcémie et, inconstamment, manifestations neurologiques, gastro-intestinales, pulmonaires. Il s'agit de formes leucémiques ou lymphomateuses.
  - une forme chronique à évolution lente sans hypercalcémie, ni atteinte autre que ganglionnaire, hépatosplénique ou cutanée. La médiane de survie est de 24 mois.
  - une forme indolente dite « *smoldering* » (5%) qui peut progresser vers la forme chronique ou aiguë.
- Parmi les sujets infectés, 2 à 3% développent une ATLL, 20 à 40 ans après la contamination verticale (allaitement maternel dans plus de 95% des cas).

#### 3.2. Myélopathie chronique (Paraparésie Spastique Tropicale ou *Tropical Spastic Paraparesis/HTLV1 Associated Myelopathy (TSP/ HAM)*)

Elle a été bien étudiée à la Martinique depuis 1985 où elle atteint 2 à 4% de sujets infectés, surtout des femmes. Elle débute vers 40-50 ans par des lombalgies, des troubles de la marche, une sensation de raideur, des douleurs des membres inférieurs, des troubles génito-sphinctériens (impériosité mictionnelle, pollakiurie). A la période d'état, elle réalise une paraparésie spastique, symétrique, avec ROT pyramidaux aux 4 membres, signe de Babinski uni ou bilatéral, incontinence.

On note la présence sur le frottis sanguin de quelques cellules « *ATLL like* ».

L'examen du LCR montre une pléiocytose modérée (< 50 cellules/mL) à prédominance lymphocytaire, la protéinorachie est normale. L'imagerie médicale est normale ou montre une moelle thoracique atrophique. A l'examen anatomo-pathologique, les lésions sont celle d'une méningomyélite avec infiltras inflammatoires et destruction myélinéoaxiale des voies longues des cordons antérolatéraux.

#### 3.3. Les autres maladies associées à l'HTLV1 ne sont que citées :

- alvéolite lymphocytaire,
- syndrome sec oculaire et/ ou buccal,
- myosite,
- uvéite antérieure.
- dermatites infectieuses.

Les arthrites sont observées chez les ATLL : polyarthrites chroniques, peu destructives et cortico-sensibles.

**3.4. Des infections opportunistes** sont dues à l'immunodépression induite par *HTLV-1*, y compris chez les « porteurs sains ». La co-infection HTLV-1/anguillulose est cause d'une sur-prévalence de l'anguillulose, du risque de formes graves d'anguillulose, de la survenue des ATLL plus précoce et plus fréquente, d'une résistance aux traitements antihelminthiques. C'est un des problèmes posé par l'HTLV-1 dans les îles du sud-ouest de l'océan Indien : la recherche d'une co-infection avec l'HTLV-1 doit être systématique chez les porteurs d'anguillules, ainsi que chez les porteurs d'anguillules en échec répété de traitement.

### 4. Diagnostic de l'infection à HTLV-1

Le diagnostic repose sur une étape de dépistage : la recherche des anticorps par tests immuno-enzymatiques (technique ELISA) et une étape de confirmation par Western blot. Mais, des faux positifs en ELISA et des sérums indéterminés en Western blot font préférer la mise en évidence directe du virus par amplification génique (PCR), technique actuellement la plus utilisée.

## 5. Traitement de l'infection à HTLV-1

Il est décevant :

- ATLL : résistance aux polychimiothérapies usuelles, donc mauvais pronostic. De meilleurs résultats seraient obtenus avec l'association azidothymidine et interféron alpha.
  - TSP/HAM : nombreux essais (corticoïdes, plasmaphérèses, immunoglobulines IV, Interféron, zidovudine seule ou associée avec la lamivudine, anticorps anti IL-2 humanisés, vitamine C à fortes doses, acide valproïque, ciclosporine).
- Le traitement symptomatique est essentiel.

## 6. Prévention de l'infection à HTLV-1

Elle repose sur :

- le dépistage systématique des donneurs de sang,
- l'emploi de seringues à usage unique chez les toxicomanes,
- l'emploi de préservatifs si partenaires sexuels séropositifs,
- l'allaitement artificiel si mère HTLV1 séropositive (appliqué au Japon et dans certains pays des Caraïbes et d'Amérique du sud).

Il n'y a pas de vaccin.

## Références

- Roman GC, Spencer PS, Schoenberg PS.- Tropical myeloneuropathies : the hidden endemias. *Neurology* 1985 ; 35 : 1158-1170.
- Roman GC, Schoenberg BS, Madden DL, Sever JL, Hugon J, Ludolph A, Spencer PS. Human T-lymphotropic virus type 1 antibodies in the serum of patients with tropical spastic paraparesis in the Seychelles. *Arch Neurol* 1987 ; 44 : 605-607.
- Lavanchy D, Bovet P, Hollanda J, Shamlaye CF, Burczak JD, Lee H - High seroprevalence of HTLV-1 in the Seychelles. *The Lancet* 1991 ; 337 : 248-249.
- Mahieux R, Gessain A, Truffert A, Vitrac D, Hubert A, Dandelot J, Montchamp-Moreau C, Cnudde F, Tekaija F, De Thé G - Seroepidemiology, viral isolation, and molecular characterization of human T cell leukemia/lymphoma virus type 1 from La Réunion Island, Indian Ocean. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994 ; 10 : 745-752
- Georges-Courbot M.C., Georges A.J. HTLV-1 dans le temps et dans l'espace. *Med. Trop.*, 1999, 59, 469-474.
- Smadja D., Olindo S., Cabre P., Vernant J.C. Les manifestations neurologiques et systémiques liées au virus HTLV-1. *Rev. Med. Interne*, 2000, 21, suppl. 4, 439-440.
- Plumelle Y., Panelatti G. La leucémie lymphoïde T de l'adulte liée au HTLV-1. *Rev. Med. Interne*, 2000, 21, suppl. 4, 441-442.
- Journo C., Mahieux R. Rétrovirus humains T-lymphotropes de type 1 et 2 *Encycl. Med. Chir, Maladies infectieuses* 8-050-D-10, 2016, 10 p.
- Pasquier C. HTLV1 : de l'épidémiologie moléculaire aux maladies. *Med. Trop.*, 2004, 64, 511-516.
- Mahieux R., Gessain A. Les nouveaux rétrovirus humains HTLV3 et HTLV4. *Med. Trop.*, 2005, 65, 525-528.
- Gessain A. Le rétrovirus humain oncogène HTLV-1 : épidémiologie descriptive et moléculaire, origine, évolution et aspects diagnostiques et maladies associées. *Bull. Soc. Pathol. Exot*, 2011, 104, 167-180.
- Pays J.F. Coinfections HTLV-1, *Strongyloides stercoralis*. *Bull. Soc. Pathol. Exot*, 2011, 104, 188-199
- Aubry P., Bovet P., Vitrac D., Schooneman F., Hollanda J. Malvy D., Gaüzère B-A. HTLV-1 infection in the South West Indian Ocean Islands, particularly in La Réunion and the Seychelles. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2013, 106, 248-253.