

# MÉDECINE TROPICALE

Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

## Infections par HTLV-1

Actualités 2023

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Mise à jour le 30/10/2023

[www.medecinetropicale.com](http://www.medecinetropicale.com)

### 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 est associé à des infections opportunistes, en particulier l'anguillulose. Le virus *HTLV1* a une structure génétique très voisine du virus *STLV1* du singe (Simian T-cell leukemia virus).

HTLV-1 est un rétrovirus complexe appartenant au genre *Deltaretrovirus*. Le tropisme cellulaire d'HTLV-1 est essentiellement dirigé vers les lymphocytes T CD4+. Outre les gènes *gag*, *pro*, *pol* et *env* codant les protéines structurales et enzymatiques du virus, le génome du rétrovirus HTLV-1 comporte une région *pX* codant les protéines régulatrices *Tax* et *HBZ* qui ont été largement étudiées pour leur rôle dans la leucémogénèse.

Le virus *HTLV2*, isolé en 1982, possède une séquence proche d'*HTLV1*, mais en diffère par certains aspects épidémiologiques et pathogéniques. Il est parfois associé à des neuromyélopathies ressemblant à des TSP/HAM, mais HTLV-2 n'est pas un virus leucémogène. *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. Il n'existe pas de *STLV2* proche du *HTLV2*.

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

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

On estime à 5 à 10 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. Entre 2000 et 2016, quatre cas d'infections symptomatiques, dont 2 cas de lymphome T et 2 cas de paraplégie spastique ont été identifiés. Trois autres patients non symptomatiques ont été rapportés. Aux Seychelles (87 400 habitants en 2012), où l'HTLV-1 est également dépisté chez tous les donateurs de sang, 43 cas ont été confirmés

entre 2008 et 2013 sur 2 800 donneurs. Au cours des cinq dernières années, 5 cas de lymphome T et 10-20 cas de paraparésie spastique ont été recensés.

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.

HTLV-1 infecte préférentiellement les lymphocytes T CD4+ et se dissémine par infection de novo et par expansion clonale des cellules 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).

L'allaitement favoriserait la survenue de la leucémie / lymphome T, la transfusion sanguine la paraparésie spastique tropicale.

Bien qu'ayant une grande stabilité génétique, l'HTLV-1 a plusieurs sous-types moléculaires viraux spécifiques de régions géographiques données. À ce jour, sept génotypes 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).

Décrite pour la première fois en 1977 par Takatsuki, au Japon, la leucémie-lymphome à cellules T de l'adulte (ATLL) est une hémopathie maligne. Elle est subdivisée en quatre formes anatomo-cliniques : la forme leucémique, la forme lymphomateuse, la forme chronique et la forme latente.

- la forme leucémique est très agressive, avec une survie moyenne de six mois. La présentation clinique associe : poly-adénopathies, hépato-splénomégalie, lésions cutanées variées, hyperlymphocytose atypique constituée de cellules en « trèfle » à noyau convoluté, hypercalcémie et, inconstamment, manifestations neurologiques, gastro-intestinales, pulmonaires, osseuses
- la forme lymphomateuse est aussi très agressive, avec une survie moyenne de 13 mois. La clinique est identique à la forme leucémique. Des cellules lymphomateuses envahissent les organes lymphoïdes et sont responsables d'un lymphome T à cellules pléomorphes.
- la forme chronique est à évolution lente sans hypercalcémie, ni atteinte autre que ganglionnaire, hépatosplénique ou cutanée. La médiane de survie est de 24 mois.

- la forme indolente dite «*smoldering*» (5 %) peut progresser vers la forme chronique ou aiguë. La forme indolente a une médiane de survie de 4 ans.

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). L'ATLL est plus fréquente chez les hommes.

### **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 à l'IRM. A l'examen anatomo-pathologique, les lésions sont celle d'une méningomyélite des substances grise et blanche de la moelle épinière, avec infiltrats inflammatoires et destruction myélinosaxiale des voies longues des cordons antérolatéraux, affectant principalement la moelle thoracique.

### **3.3. Les autres maladies associées à l'HTLV1**

- uvéite isolée ou associée aux formes myélopathiques. Les symptômes sont à type de «*mouche volante*» et de vision floue d'apparition aiguë ou subaiguë.

- atteintes cutanées dans les formes cliniques hématologiques ou neurologiques ou chez les porteurs asymptomatiques. Il a été décrite une «*dermatite infectieuse primitive à HTLV1*» avec atteinte eczématiforme de la tête, du cou et des régions axillaires.

- des atteintes auto-immunes ont été décrites : polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Goujerot-Sjögren, polymyosite, thyroïdite.

**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.

D'autres maladies opportunistes sont rapportées : tuberculose, gale norvégienne, molluscum contagiosum disséminé, pneumocystose.

## **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) dans le sérum ou le LCR, et une étape de confirmation par Western blot, qui doit identifier des protéines de structure *gag* et des protéines d'enveloppe *env*. Mais, des faux positifs en ELISA et des sérums indéterminés en Western blot font préférer la mise en évidence directe du virus dans le sang total par amplification génique (PCR), technique actuellement la plus utilisée. La quantification de la charge pro-virale peut être également réalisée. Le séquençage de l'ADN amplifié permet d'identifier les sous-types virologiques, ce qui est utile pour les études épidémiologiques.

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

Aucun traitement réellement satisfaisant n'existe à l'heure actuelle.

- ATLL : il y a une résistance aux polychimiothérapies usuelles (protocole CHOP), dans les formes leucémiques et lymphomateuses. De meilleurs résultats seraient obtenus avec l'association zidovudine et interféron alpha dans les formes chroniques et indolentes. Le trioxyde d'arsenic a été utilisé associé à la zidovudine et à l'interféron alpha dans les formes chroniques avec des rémissions complètes et durables chez plus de la moitié des patients. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pourrait être envisagée pour éviter les rechutes.

Le traitement symptomatique lutte contre l'hypercalcémie par l'hyperhydratation et les biphosphonates.

- TSP/HAM : de nombreux essais (corticoïdes, plasmaphérèses, immunoglobulines IV, Interféron, zidovudine seule ou associée avec la lamivudine, anticorps monoclonaux anti IL-2 humanisés, vitamine C à fortes doses, acide valproïque) ont été sans effet). La cyclosporine a entraîné une amélioration clinique dans un cas. Le traitement symptomatique est essentiel avec prise en charge sur le long terme des patients. .

## 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.

L'association infection à HTLV1- anguillulose doit être recherchée et éradiquée.

### En conclusion.

L'HTLV-1 reste à ce jour le seul rétrovirus oncogène infectant des millions d'individus et causant la mort de plusieurs milliers d'entre eux chaque année. Les études conduites depuis 1980 ont permis de démontrer le rôle des protéines virales *Tax* et *HBZ* dans la pathogenèse. Cependant, la thérapeutique actuelle ne cible pas le virus. Il reste aussi à caractériser un biomarqueur qui permettrait d'identifier les individus asymptomatiques à risque et chez lesquels des traitements préventifs pourraient être administrés.

## 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, Tekaiia 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.
- Hoarau Gautier. Épidémiologie des infections à HTLV à l'île de la Réunion entre 2000 et 2016. Capacité de Médecine Tropicale 2016-2017. Université de Bordeaux.
- Journo C, Mahieux R. Rétrovirus humains T-lymphotropes de type 1 et 2. EMC 2016 ; 8050-D-10, 10 p.
- Abdelmoumen K, Journo C. Rétrovirus humains T-lymphotropes. EMC-Maladies infectieuses 2023 ; 40(4) : 1-14 [Article 8-050-D-10]