

HTLV (human T lymphotropic virus)

1. Introduction :

Les virus HTLV (human T lymphotropic virus) ont été les premiers rétrovirus reconnus pathogènes pour l'homme.

HTLV-1 a été isolé aux États-Unis en **1980** à partir de cellules T d'un patient souffrant d'hématodermie T, puis au Japon à partir d'un lymphome T de l'adulte. **HTLV-2**, apparenté génétiquement et antigéniquement à HTLV-1, a été isolé en **1982** chez un patient présentant une forme particulière de leucémie à tricholeucocytes.

Deux nouveaux virus humains apparentés ont été découverts en **2005** au Cameroun. Ils ont été dénommés **HTLV-3 et HTLV-4**.

2. Classification- Structure :

Les virus HTLV sont des **rétrovirus exogènes transformants** qui appartiennent à la **famille des Retroviridae** et au **genre Deltaretrovirus**.

Ce sont des **virus enveloppés** de 80 à 110 nm de diamètre. L'enveloppe porteuse de glycoprotéines virales protège le core central formé de la capsid virale emballée dans la matrice. La capsid contient elle-même le génome, composé de **deux molécules identiques d'ARN monocaténaire**, lié à des protéines de nucléocapsid, ainsi que la **transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase**.

Le génome de 9 kb comporte comme les autres rétrovirus trois gènes structuraux, **gag, pol et env**, auxquels s'ajoute une région codante en 3' appelée **pX**. Ces régions codantes sont encadrées par deux séquences terminales régulatrices **LTR (long terminal repeat)**.

Gag code un précurseur protéique, pr53, à l'origine des trois protéines structurales **p15 (nucléocapsid), p19 (matrice) et p24 (capsid)**.

Pol code la **transcriptase inverse et l'intégrase**.

Env code un précurseur protéique gp62 clivé ensuite en deux glycoprotéines d'enveloppe **gp46 et gp21**.

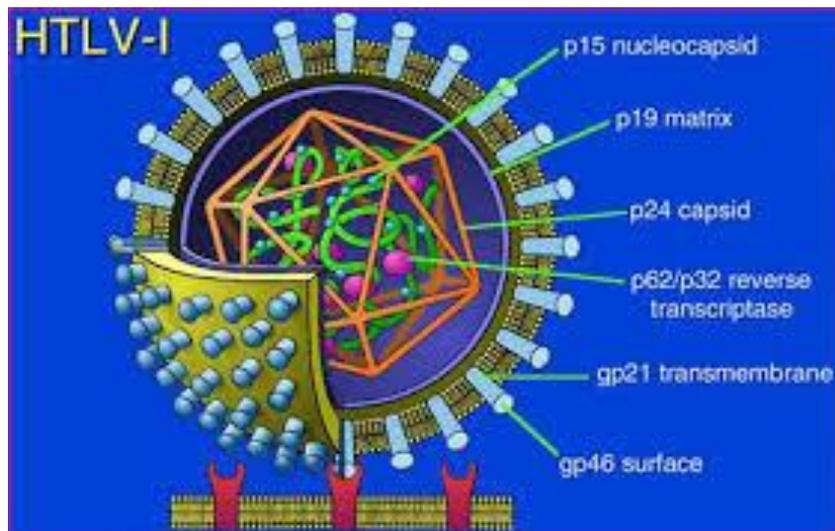
La **protéase virale** est codée par un cadre ouvert de lecture à cheval sur les gènes gag et pol.

Deux protéines régulatrices, Tax et Rex, sont codées par la région pX, qui contient aussi les gènes codant des protéines non structurales .

Les deux virus ont une homologie de séquence globale de 65 %.

Les virus HTLV sont des virus transformant *in vitro*. Ils immortalisent les cellules T infectées, essentiellement par l'intermédiaire du gène Tax.

Structure du HTLV-1



3. Cycle de réplication :

• Fixation et pénétration :

Le transporteur ubiquitaire du glucose GLUT-1 est un récepteur de la gp46 des deux virus. Les lymphocytes T CD4, mais aussi probablement les CD8, sont les cellules infectées *in vivo*.

• Rétrotranscription et intégration :

Comme pour les autres rétrovirus, le cycle viral associe une décapsidation dans le cytoplasme cellulaire, une rétrotranscription de l'ARN génomique en ADN proviral double brin (transcriptase inverse) qui s'intègre dans le génome cellulaire (intégrase), sans site préférentiel.

- Transcription, synthèse des protéines virales et encapsidation
- Libération par bourgeonnement de nouvelles particules virales.

La régulation est assurée principalement par Tax et Rex.

La protéine Tax a pour fonction de **transactiver le promoteur viral** mais aussi **d'altérer l'expression** (répression ou activation du promoteur) ou la fonction (inactivation par liaison directe à la protéine cellulaire ou modifications post-traductionnelles) de plusieurs protéines dont certaines sont impliquées dans le **contrôle du cycle cellulaire**, d'autres dans la **survie de la cellule** ou enfin dans la prolifération ou l'activation de celle-ci.

4. Variabilité génétique :

4.1. HTLV-1 :

À ce jour, **sept sous-types viraux d'HTLV-1 (de A à G)**, dont quatre principaux, ont été décrits.

❖ **Le premier est le sous-type A ou sous-type Cosmopolite.**

Il s'agit du premier sous-type décrit. **C'est aussi le sous-type moléculaire le plus dispersé géographiquement.** Il est présent dans de nombreuses régions et dans de très diverses populations humaines : Japon, dans les Amériques, dans la région Caraïbe, en Afrique du Nord, de l'Ouest et du Sud, au Moyen-Orient et en Inde ainsi que dans certaines îles du Pacifique et même en Europe.

❖ **Le deuxième sous-type correspond au sous-type B ou sous-type d'Afrique centrale.**

❖ **Le troisième sous-type est le sous-type C ou Mélanésien.**

Ce sous-type fut initialement décrit chez des Mélanésiens vivant en Papouasie Nouvelle-Guinée (PNG) et dans les îles Salomon. Il a été aussi décrit chez les Aborigènes d'Australie.

❖ **Enfin, le dernier sous-type important est le génotype D, décrit initialement chez trois habitants, dont deux Pygmées, de la partie ouest de l'Afrique centrale (Cameroun, Gabon et République centrafricaine).**

4.2. HTLV-2 :

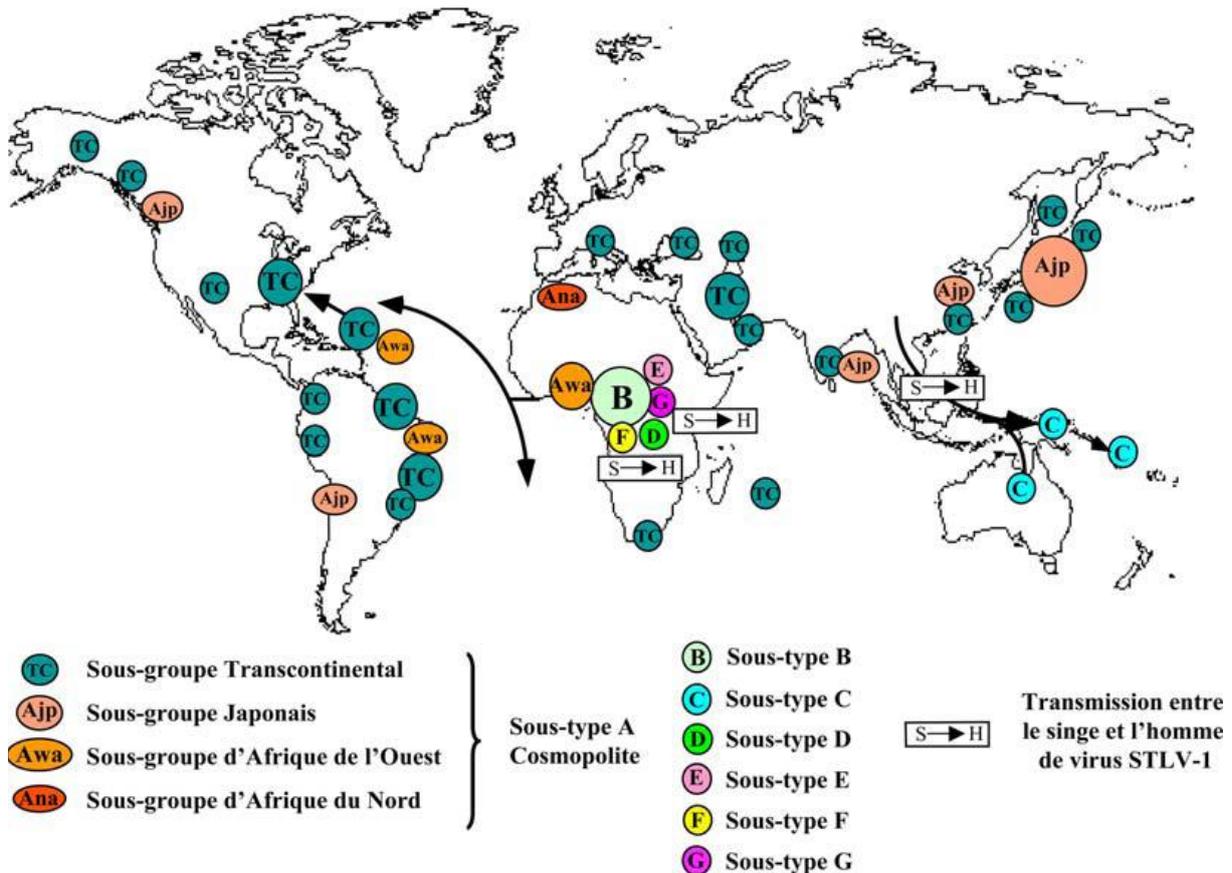
Pour HTLV-2, **trois sous-types principaux** très proches les uns des autres, ont été décrits :

Le sous-type A est majoritaire chez les toxicomanes par voie intraveineuse (IV) en Amérique du Nord et en Europe, et minoritaire chez les Amérindiens.

Une situation inverse est observée pour le **sous-type B**, avec en plus une détection sporadique en Afrique.

Le sous-type C est surtout présent au Brésil, chez les Amérindiens comme chez les toxicomanes par voie IV.

Répartition géographique des sous types moléculaires d'HTLV-1



5. Epidémiologie :

5.1. HTLV-1 :

L'HTLV-1 n'est pas un virus ubiquitaire. Même s'il est difficile de connaître avec précision le nombre de personnes infectées dans le monde, on estime actuellement ce chiffre à environ 10-20 millions. Il existe des **zones de forte endémie, avec plus de 2 % de séroprévalence** dans la population adulte, tels le sud du Japon, l'Afrique intertropicale, la région Caraïbe et ses alentours, l'Amérique centrale et du Sud, certaines régions de Mélanésie et du Moyen-Orient (Nord-Est de l'Iran). Au Japon, on considère qu'il existe environ un million de porteurs asymptomatiques.

L'Afrique apparaît comme la plus grande zone d'endémie avec quelques millions de personnes infectées. Dans ces zones, de 0,5 à 50 % des sujets, selon le sexe, l'âge, le groupe ethnique et l'origine géographique, possèdent des anticorps spécifiquement dirigés contre les antigènes viraux d'HTLV-1.

5.2. HTLV-2 :

Le virus HTLV-2 est dominant en France comme en Espagne ou en Italie chez les toxicomanes par voie IV. Des foyers d'endémie de HTLV-2 (8 à 13 %) ont été décrits en Amérique du Sud (populations indiennes) alors que ces infections sont rares en Afrique.

6. Voies de transmission des virus HTLV :

L'HTLV-1 se transmet assez difficilement dans les populations humaines et nécessite avant tout **des contacts répétés**.

- **Transmission mère-enfant** : principalement par un **allaitement prolongé** de plus de six mois, avec cependant un taux de transmission assez faible, de l'ordre de 10-25 %.

- **Transmission sexuelle** : une transmission préférentielle, mais non exclusive, dans le sens homme-femme.

- **Transmission par voie sanguine** : 02 voies :

Transfusion de composés sanguins contenant des lymphocytes T infectés.

La transfusion de plasma ne permet pas quant à elle de transmettre le virus, car ce dernier est avant tout présent dans les lymphocytes T et n'est que très peu présent sous forme libre circulante.

Toxicomanie par voie intraveineuse : L'HTLV-1 peut aussi se transmettre chez les **toxicomanes aux drogues intraveineuses**, toujours par l'intermédiaire de cellules lymphoïdes infectées.

7. **Pouvoir pathogène** :

7.1. HTLV-1 :

De nombreuses pathologies ont été associées à HTLV-1, avec cependant des degrés d'association très variables (Tableau). Toutes ces pathologies sont relativement rares puisqu'elles **ne sont retrouvées que chez 3 à 7 % des sujets infectés**.

- **Leucémie/lymphome T de l'adulte (ATLL)** :

Il s'agit avant tout d'une maladie de l'adulte qui survient plusieurs décennies après l'infection initiale (en moyenne 40/60 ans). On distingue plusieurs formes cliniques : leucémique, lymphomateuse, chronique et indolente ou smoldering . **Les formes aiguës (leucémie ou lymphome) sont rapidement mortelles** (médiane de survie de l'ordre de six mois pour les formes leucémiques). Elles se traduisent cliniquement par la survenue d'adénopathies périphériques, associées fréquemment à une hépatosplénomégalie, à une hypercalcémie parfois révélatrice et à des lésions cutanées variées.

▪ **Paraparésie spastique tropicale ou myélopathie associée au HTLV :**

C'est une **neuromyélopathie chronique** de l'adulte à **prédominance féminine** dont les premiers signes cliniques apparaissent vers 40-50 ans

Dans la majorité des cas, le **début est insidieux** sans prodromes ni facteurs déclenchants. À la phase d'état, le tableau clinique est dominé par une **paraparésie ou une paraplégie spastique** ; les réflexes sont pyramidaux, il existe un clonus du pied et un signe de Babinski bilatéral. La faiblesse musculaire prédomine à la racine des membres inférieurs.

Le traitement des TSP/HAM reste décevant et décourageant, surtout à moyen et long termes, malgré de nombreux essais (corticothérapie, plasmaphérèse, immunoglobuline intraveineuse, interféron...).

Autres maladies associées à HTLV-1

L'HTLV-1 a été plus rarement associé à : des dermatites infectieuses (surtout diagnostiquées chez des jeunes enfants en Jamaïque et plus récemment au Brésil et en Afrique) ; des uvéites ; de rares cas d'atteinte musculaire, de type polymyosite ou myosite à inclusion .

Maladies associées à l'HTLV-1

Maladies	Association
Adulte	
Leucémie/lymphome T de l'adulte (ATLL)	++++
Paraparésie spastique tropicale/myélopathie associée au HTLV-1 (TSP/HAM)	++++
Uvéite intermédiaire de l'adulte jeune (Japon/Caraïbe)	+++
Dermatite infectieuse (rare)	+++
Polymyosite, myosite à inclusion	+++
Arthrite	+
Syndrome de Sjögren	+
Enfant	
Dermatite infectieuse (Jamaïque/Brésil/Afrique noire)	++++

TSP/HAM (rare)	++++
ATLL (très rare)	++++
++++ : association causale prouvée ;	
+++ : association probable;	
+ : association possible dans certains cas.	

7.2. HTLV-2 :

Le virus HTLV-2 a été isolé à partir de cellules de quelques malades atteints d'une forme particulière de **leucémie à tricholeucocytes**.

Des cas de TSP/HAM ont été décrits chez des patients infectés uniquement par HTLV-2.

8. Diagnostic virologique :

Le diagnostic de l'infection par les virus HTLV repose soit sur la détection d'anticorps dirigés spécifiquement contre les protéines virales (le sérodiagnostic étant le diagnostic de routine), soit sur la mise en évidence directe du virus ou de son génome (qui reste du domaine de laboratoires spécialisés),

8.1. Diagnostic indirect : Diagnostic sérologique :

La sérologie HTLV-1 comporte deux étapes : **une étape de dépistage des anticorps et une étape de confirmation**.

Ce diagnostic est complété par la **différenciation sérologique** des anticorps dirigés contre l'un et l'autre des deux virus HTLV-1 et 2.

❖ **Dépistage** :

La **technique immunoenzymatique ELISA** est la plus utilisée car à la fois sensible et spécifique.

À l'heure actuelle, **presque toutes les troupes commercialisées sont mixtes HTLV-1/HTLV-2**, utilisant du lysat cellulaire d'HTLV-1 et des protéines recombinantes, pour une meilleure détection d'HTLV-2.

L'**agglutination de particules de gélatine**, sensibilisées par du virus HTLV-1, est principalement utilisée au Japon.

En raison des faux-positifs rencontrés avec tous les tests de dépistage, y compris les Elisa, tout sérum ou plasma trouvé positif ou douteux doit être soumis à des **tests de confirmation (essentiellement le Western blot ou immunotransfert)**.

❖ **Confirmation :**

Une protéine recombinante, la **Rgd21**, commune aux deux virus, et des peptides de la gp46, **MTA-1 (spécifique d'HTLV-1)** et **K55 (spécifique d'HTLV-2)**, ont été rajoutées sur les bandelettes des western blots pour améliorer leur performance.

Les critères de séropositivité du western blot HTLV sont les suivants :

- Pour HTLV-1 : réactivités avec les protéines du core-gag : p19, p24, p53 et les protéines d'enveloppe (rgd21 et MTA-1/gp46-1).
- Pour HTLV-2 : réactivités avec la p24 (pas ou peu avec la p19) , avec la rgd21 et la K55/ gp46-2.

Un WB négatif se traduit par l'absence de bande.

Les autres profils sont dits **indéterminés** et doivent conduire à un nouveau prélèvement à distance du premier (1 ou 2 mois) afin de suivre l'évolution du profil anticorps.

La persistance d'un profil indéterminé **fera discuter la réalisation d'une PCR.**

Cas particulier :

Le diagnostic de la transmission mère-enfant repose sur le suivi de la cinétique des anticorps sériques, qui doivent disparaître au bout de 18 mois environ en cas d'absence de contamination, et sur la recherche de l'ADN proviral dans les leucocytes circulants de l'enfant.

❖ **Différenciation des sérotypes**

Elle peut être mise en évidence par western blot lorsqu'une seule réactivité apparaît clairement sur les antigènes MTA-1 ou K55.

8.2. Diagnostic direct :

Il existe principalement deux techniques de recherche directe du virus : la culture virale et la détection du génome

Culture virale :

La culture virale, qui est la technique de référence, peut être mise en oeuvre à partir des **lymphocytes du sang circulant** de personnes asymptomatiques, de

patients ayant une TSP/HAM ou un ATLL, voire de cellules ganglionnaires d'un patient souffrant d'un ATLL.

Elle s'effectue par **coculture** de cellules de patients avec des cellules lymphoïdes immatures, plus réceptives à l'infection (en général des **lymphocytes de sang de cordon**). Les cellules sont initialement stimulées puis cultivées en présence d'IL-2 (le facteur de croissance des lymphocytes T).

La mise en évidence de la réplication se fait par la recherche d'antigènes viraux (principalement p19 ou p24) dans les surnageants de culture (par immunocapture) et biologie moléculaire (PCR).

Détection du génome viral :

L'amplification génique ou PCR : technique la plus utilisée. Elle peut être réalisée à partir d'ADN extrait de lymphocytes ou de concentré leucocytaire du sang périphérique ou de biopsie ganglionnaire ou cutanée.

Le séquençage des produits de PCR permet de différencier les deux virus et constitue la base des travaux d'épidémiologie moléculaire et de phylogénie.

On peut aussi **quantifier la charge provirale**, c'est-à-dire l'ADN proviral, dans les lymphocytes T du sang périphérique par **PCR en temps réel**. Ces charges sont environ 10 à 50 fois plus élevées chez les patients présentant des pathologies neurologiques (TSP/HAM) ou des uvéites à HTLV-1 que chez les sujets asymptomatiques. Une charge provirale élevée chez ces derniers semble être prédictive d'une évolution clinique de mauvais pronostic.

Conclusion :

Le diagnostic d'une infection à HTLV repose donc, en routine, sur le dépistage des anticorps par Elisa suivi d'une confirmation par Western blot. Dans le cas où le Western blot donne un résultat indéterminé, ou si l'on n'est pas parvenu à typer le virus, on a recours à la PCR.

9. Traitement :

Il n'existe aucun traitement antiviral spécifique de l'infection à HTLV.

Le traitement de la Leucémie/lymphome T aigue de l'adulte doit être adapté à la présentation clinique. Son pronostic est le plus souvent mauvais en rapport avec la résistance à la chimiothérapie et l'immunodépression viro-induite.

Le traitement de la **paraparésie spastique tropicale** est aussi **décevant et** reste surtout symptomatique.

10. Prévention:

Il n'existe à l'heure actuelle aucun vaccin efficace disponible contre le virus HTLV.

La prévention de l'infection par HTLV-1, qui nécessite une information importante dans les zones de forte endémie, reste absolument fondamentale :

- **Arrêt ou diminution de la durée de l'allaitement** des enfants nés de mères HTLV-1 séropositives. Cette mesure, très efficace dans la prévention à long terme de l'ATLL, est appliquée dans plusieurs zones d'endémie comme le Japon et certains pays de la région des Caraïbes et d'Amérique du Sud.
- **Prévention de la transmission sexuelle** : éducation sexuelle, l'utilisation de préservatifs ;
- **Dépistage systématique des donneurs de sang et d'organes pour le HTLV** : Cette mesure est mise en pratique dans de nombreux pays.
- L'utilisation de sang déleucocyté devrait faire chuter le risque transfusionnel dans les pays où cette pratique est réalisée