

HTLV (*human T lymphotropic virus*)

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'hémato-dermie T, puis au Japon à partir d'un lymphome T de l'adulte. HTLV-2, apparenté génétiquement et anti-géniquement 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, à ne pas confondre avec les dénominations américaines initiales de VIH-1 et VIH-2.

Les virus HTLV sont des rétrovirus exogènes transformants très proches des STLV (*simian T-cell leukemia virus*). Ils appartiennent à la famille de *Retroviridae* et au genre des *deltaretroviridae* qui regroupe le BLV (*bovine leukemia virus*) et les PTLV (*primate T-cell leukemia virus*) 1, 2, 3 et 4. HTLV et STLV sont considérés comme des sous-espèces de PTLV et ont vraisemblablement une origine commune, avec de probables transmissions successives du singe à l'homme. HTLV-3 a été recherché plusieurs années comme équivalent humain au STLV-3. En revanche, l'équivalent simien du HTLV-4 n'est pas encore connu.

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 pour un précurseur protéique, pr53, à l'origine des trois protéines structurales p15 (nucléocapsid), p19 (matrice) et p24 (capsid). *Pol* code pour la transcriptase inverse et l'intégrase. *Env* code pour 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 des protéines non structurales p12, p13 et p30, dont les fonctions sont encore mal définies.

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*. 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 qui s'intègre dans le génome cellulaire, sans site préférentiel. La transcription du génome donne naissance à 3 ARN messagers : le premier, entier, non épissé, permet la traduction des gènes *gag* et *pol*. Le deuxième, mono-épissé, permet la traduction de *env*. Le troisième, doublement épissé, permet la traduction de la région pX. La régulation est assurée principalement par Tax et Rex. Tax est un activateur de la transcription virale alors que Rex agit au niveau post-transcriptionnel en augmentant l'exportation des ARN messagers non- ou mono-épissés, ce qui inhibe l'expression des messagers doublement épissés, donc l'expression de Tax et Rex. Ce mécanisme serait à l'origine de l'établissement et du maintien de l'infection chronique.

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

Les deux virus ont une homologie de séquence globale de 65 %. Cette homologie est de plus de 80 % pour la p24 (capsid), mais les antigènes d'enveloppe sont aussi relativement conservés (61 % pour la gp46 et 84 % pour la gp21). Par ailleurs, la séquence de ces virus est peu variable : moins de 4 %. Il est peu probable qu'il existe des souches liées à une pathologie particulière. Cependant, il existe des variants moléculaires de HTLV-1 liés à l'origine géographique du patient : 4 à 6 sous-types (A-F) sont actuellement décrits, avec une répartition assez large pour le sous-type A, dit « cosmopolite » (Japon, Amériques, Caraïbes, Afrique, Inde, Pacifique), et une répartition plus restreinte pour les autres sous-types : Afrique centrale pour le sous-type B, Mélanésie pour le sous-type C, Pygmées d'Afrique centrale pour le sous-type D. Les sous-types E et F n'ont été décrits que de façon isolée au Gabon et en République démocratique du Congo. Pour HTLV-2, trois sous-types principaux et un sous-type unique, 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.

Les études séro-épidémiologiques montrent une distribution relativement restreinte et hétérogène de l'infec-

tion par les HTLV. Quatre zones endémiques sont reconnues dans le monde : le sud du Japon et certains pays voisins (Taïwan), le bassin des Caraïbes, l'Afrique tropicale et certaines régions d'Amérique du Sud.

Dans ces différentes régions, la prévalence de l'infection par HTLV-1 est de 1 à 5 % dans la population générale, mais on note des foyers pouvant atteindre 30 % de sujets séropositifs au Japon. Les chiffres sont de 2 à 6 % dans les Caraïbes, 3 à 11 % en Afrique selon les zones, 15 % dans la population aborigène d'Australie. La prévalence est plus forte chez la femme, et augmente avec l'âge. En France, une prévalence très faible est retrouvée chez les donneurs de sang en métropole (0,7 pour 10 000 dons), mais elle est beaucoup plus forte aux Antilles ou en Guyane (64,1 pour 10 000 dons). Il s'agit essentiellement d'infections par HTLV-1. 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.

Les virus HTLV se transmettent par voie sanguine (transfusion, toxicomanie par voie IV), sexuelle, et de la mère à l'enfant. L'infectiosité est faible du fait d'une charge virale circulante très basse, et d'une transmissibilité associée uniquement aux cellules. Le plasma et ses dérivés ne sont pas contaminants. En transfusion, la transmission est directement liée à la survie des lymphocytes dans le produit sanguin, avec 87 % de transmission quand le dérivé est conservé moins de 4 jours, et 0 % après 14 jours. La transmission sexuelle a été mise en évidence par la détection du HTLV-1 dans les cellules T du liquide séminale de porteurs du virus. Le risque est plus important pour la femme (50 %) que pour l'homme (0,1 %) mais demande des contacts répétés. La transmission verticale de la mère à l'enfant est essentiellement liée à l'allaitement. Le risque de transmission est de 20 % après 6 mois d'allaitement, mais varie avec la charge virale maternelle et avec la durée de l'allaitement.

Le virus HTLV-1 est associé à deux pathologies :

- la leucémie T de l'adulte (*adult T cell leukemia* [ATL]) correspond à une prolifération monoclonale des lymphocytes CD4+ activés. Elle n'est observée que chez 1 à 5 % des sujets infectés par le virus HTLV-1, avec une prédominance masculine et un âge moyen de 40 à 60 ans. Une infection très précoce dans la vie par transmission mère-enfant est retrouvée pratiquement systématiquement, contrairement aux pathologies neurologiques. Quatre formes cliniques sont décrites : forme aiguë leucémique (50 % des cas) de très mauvais pronostic avec une survie inférieure à 1 an, forme lymphomateuse (25 %), forme chronique

(20 %) et forme atténuée ou indolente dite *smoldering*, caractérisée par des lésions cutanées d'évolution lente mais pouvant évoluer vers une forme chronique ou aiguë. Le dysfonctionnement de l'immunité cellulaire associé à l'ATL aboutit à une immunodépression profonde et à des infections opportunistes. Le pronostic des ATL est toujours péjoratif, avec des médianes de survie respectivement de 6, 10 et 24 mois pour les formes aiguës, lymphomateuse et chronique ;

- la paraparésie spastique tropicale (TSP), appelée aussi myélopathie associée à HTLV-1 (HAM), atteint plutôt la femme adulte. Le risque cumulé de survenue d'une TSP/HAM n'est que de 0,25 % au Japon, contre 3 à 4 % à la Martinique. La TSP/HAM se caractérise par une paraparésie ou une paraplégie spastique d'installation et d'évolution lente et progressive, sauf après contamination transfusionnelle où la durée d'évolution peut être très rapide. Il n'y a ni poussées ni rémissions. Les lymphocytes T CD4+ circulants sont infectés, et la présence en grande quantité dans le sang et le LCR de lymphocytes T cytotoxiques CD8+ dirigés contre certains épitopes du HTLV-1 laisse supposer un mécanisme immunologique à cette pathologie.

Le traitement des ATL (chimiothérapie) et des TSP/HAM (corticoïdes) est encore décevant. Des progrès ont été obtenus dans les ATL par la combinaison d'interféron α et de zidovudine ou d'autres antiviraux. Des traitements précoces par antiviraux sont en cours d'évaluation dans les TSP/HAM et pourraient s'avérer plus efficaces. La prévention de la transmission parentérale passe par le test systématique des dons de sang, obligatoire en France depuis juillet 1991, et par la lutte contre le partage des seringues par les toxicomanes par voie IV. Le risque résiduel de transmission transfusionnelle en France était évalué à 1/8 000 000 en 2004. La prévention de la transmission mère-enfant nécessite le dépistage des mères séropositives dans les populations des zones de forte endémie, et la contre-indication de l'allaitement maternel pour les mères séropositives.

Le virus HTLV-2 a été isolé à partir de cellules d'un malade atteint d'une forme particulière de leucémie à tricholeucocytes. Cependant, le rôle étiologique d'HTLV-2 dans la genèse de cette prolifération tumorale des lymphocytes B a été écarté. Des cas de TSP/HAM ont été décrits chez des patients infectés uniquement par HTLV-2, et de très rares cas de proliférations CD8 ont été associés à HTLV-2 chez des patients coinfectés par le VIH.

Aucune pathologie n'a pour le moment été rattachée aux virus HTLV-3 et HTLV-4 nouvellement découverts.

Le diagnostic et le suivi de l'infection par les HTLV reposent essentiellement sur la sérologie et la biologie

Tableau 23. Valeurs usuelles urinaires de 17-OH

	Sexe masculin		Sexe féminin	
	µmol/24 h	mg/24 h	µmol/24 h	mg/24 h
moins de 2 ans	0,3 à 2,1	0,1 à 0,8	0,3 à 2,1	0,1 à 0,8
2 à 4 ans	1,4 à 5,5	0,5 à 2	1,4 à 5,5	0,5 à 2
5 à 9 ans	2,8 à 9,7	1 à 3,5	2,8 à 9,7	1 à 3,5
10 à 14 ans	8,3 à 16,5	3 à 6	5,5 à 16,5	2 à 6
15 à 19 ans	7 à 22,5	2,5 à 8,15	5,5 à 16,5	2 à 6
20 à 44 ans	9 à 23	3,25 à 8,33	5,5 à 16,5	2 à 6
45 à 59 ans	9 à 22,5	3,25 à 8,15	6,9 à 16,5	2,5 à 6
60 à 74 ans	8,9 à 22	3,22 à 8	5,5 à 16,5	2 à 6
75 ans et plus	7 à 15	2,5 à 5,5	4 à 14	1,45 à 5

moléculaire. L'apparition des anticorps est tardive après la primo-infection, avec une séroconversion à environ 50 jours après la contamination. Les personnes contaminées restent porteuses toute leur vie d'anticorps sériques et d'ADN proviral dans leurs lymphocytes. Ces virus sont cultivables en culture cellulaire, mais cette technologie n'est disponible que dans un nombre réduit de laboratoires de recherche, et n'a pas d'intérêt en diagnostic de routine.

Le diagnostic sérologique se réalise en deux étapes : un dépistage des anticorps anti-HTLV-1 et 2, puis une étape de confirmation et de différenciation en cas de dépistage positif :

- les tests de dépistage sont réalisés soit par techniques immunoenzymatiques (Elisa), soit par agglutination de particules de gélatine sensibilisées avec des antigènes HTLV-1 et HTLV-2. Tous les réactifs enregistrés en France doivent avoir une spécificité supérieure à 99,5 % ;
- l'étape de confirmation et de différenciation est obligatoire devant un test de dépistage positif ou limite. Cette confirmation peut se faire par western blot HTLV réalisé à partir d'un lysat viral, avec adjonction sur la bandelette de protéines recombinantes spécifiques d'HTLV (rgp21) et/ou spécifiques d'HTLV-1 ou d'HTLV-2. Elle peut également se faire par immunoblot, à l'aide de protéines recombinantes et/ou de peptides spécifiques déposés sur une bandelette de nitrocellulose (exemple : test Inno-LIA score HTLV d'Innogenetics) ;
- comme pour la sérologie VIH, il est recommandé d'avoir deux résultats positifs obtenus sur des sérums différents pour affirmer la séropositivité HTLV.

Selon les critères retenus par le groupe rétrovirus de la Société Française de Transfusion Sanguine, trois réactivités vis-à-vis de rgp21, p19 et p24 sont nécessaires en western blot pour affirmer la positivité de la sérologie HTLV. Si l'intensité des anti-p19 est supérieure à celle

des anti-p24, il s'agit vraisemblablement d'anti-HTLV-1. Dans le cas contraire, il s'agit vraisemblablement d'anti-HTLV-2. L'addition sur le western blot de protéines recombinantes spécifiques (MTA-1 pour HTLV-1 et K55 pour HTLV-2) permet de conclure plus facilement. Avec l'utilisation des tests d'immunoblot, les critères de positivité et de discrimination varient selon les protéines et peptides utilisés par le fabricant. Par exemple, pour le test Inno-LIA score HTLV (Innogenetics), la réactivité vis-à-vis de gp21 et au moins une réactivité supplémentaire vis-à-vis de p19, p24 ou gp46 sont nécessaires pour affirmer la positivité. La discrimination entre anticorps anti-HTLV-1 et anti-HTLV-2 est obtenue par la comparaison de la réactivité sur les antigènes spécifiques p19/1, gp46/1 et gp46/2. Cependant, aussi bien en western blot qu'en immunoblot, un certain nombre de profils atypiques indéterminés ne permettent pas de trancher entre négativité et positivité et vont nécessiter soit un contrôle sérologique tardif (3 mois) pour explorer une éventuelle primo-infection récente en cours de séroconversion, soit une recherche d'ADN proviral d'HTLV par PCR dans les lymphocytes circulants. Parallèlement, certains profils vont permettre de conclure à la positivité en anticorps anti-HTLV, mais sans discrimination possible entre HTLV-1 et HTLV-2. Une recherche directe d'ADN proviral circulant des deux virus sera alors nécessaire pour trancher.

Plusieurs systèmes PCR ont été décrits pour la recherche d'ADN proviral d'HTLV dans les leucocytes circulants. Le plus séduisant fait appel à la relative variabilité d'une région de la séquence du gène Tax. Un couple d'amorces conservées permet d'amplifier en une seule fois les deux virus potentiellement présents et d'identifier ensuite le virus en cause en hybridant séparément le produit PCR à deux sondes spécifiques soit d'HTLV-1, soit d'HTLV-2.

Plus récemment ont été décrites des techniques de PCR en temps réel qui permettent de quantifier facilement la

charge virale en ADN proviral HTLV-1, dont on sait qu'elle est un reflet de l'évolution des ATL ou des TSP/HAM, avec un intérêt certain dans le suivi du traitement de ces pathologies.

Il n'existe pour l'instant pas de test de détection spécifique des infections par les virus HTLV-3 et HTLV-4 utilisable en routine.

Le diagnostic d'ATL est porté sur le tableau hématologique et son association à la positivité de la sérologie HTLV-1. Celui de TSP/HAM est porté sur le contexte clinique et biologique et sur la positivité de la sérologie HTLV dans le LCR.

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.



Césaire R, Lagathu G, Lézin A.
HTLV-1 et maladies associées aux Antilles et en Guyane.
Rev Fr Lab 2005 ; 35/374 : 35-44.

Gessain A.
Rétrovirus humains HTLV-1 et HTLV-2.
EMC – Maladies infectieuses 2004 ; 8-050-D-10, 12 p.

Mahieux R, Gessain A.
Les nouveaux rétrovirus humains HTLV-3 et HTLV-4.
Méd Trop 2005 ; 65/6 : 525-528.