

# HTLV-1 : Human T-lymphotropic virus

## Items de l'ECN concernés

- N° 32. Allaitement maternel
- N° 142. Surveillance des maladies infectieuses transmissibles
- N° 287. Epidémiologie, facteurs de risque, prévention et dépistage des cancers
- N° 288. Cancer : cancérogénèse, oncogénétique
- N° 316. Lymphomes malins

# 1. Classification

---

Isolé en 1980 par l'équipe de Robert Gallo aux Etats-Unis, le virus HTLV-I est le premier rétrovirus humain à avoir été découvert. L'origine de ce virus chez l'homme est probablement liée à une transmission inter-espèces à partir du rétrovirus STLV-I (*Simian T-lymphotropic virus*), endémique chez de très nombreuses espèces de singes de l'Ancien Monde, en particulier africains.

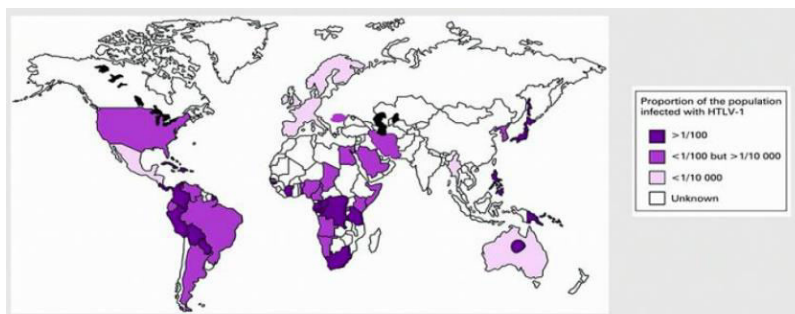
Le virus HTLV-I fait partie de la famille des *Retroviridae*, de la sous-famille *Orthoretrovirinae* et du genre deltaretrovirus. Il existe deux types de virus : HTLV-I et HTLV-II.

# 2. Modes de transmission et épidémiologie

---

Il existe trois modes principaux de transmission : la transmission materno-infantile avec un taux de l'ordre de 10 à 25 %, notamment à partir d'un allaitement prolongé (> 6 mois); la transmission sexuelle majoritairement de l'homme à la femme, ce qui explique la prévalence de l'infection plus élevée chez les femmes que chez les hommes ; la transmission sanguine par injection de drogues intra-veineuse ou par transfusion de lymphocytes infectés. La particularité de la transmission de ce virus in vivo réside dans la nécessité d'un contact de cellule à cellule; ce qui explique l'inexistence de la contamination à partir de produits acellulaires.

Le virus HTLV-I infecte environ 10 à 20 millions de personnes, à l'état d'endémie au sud-ouest du Japon, dans les Caraïbes, en Amérique Latine et en Afrique tropicale. Il existe sept sous-types viraux retrouvés pour certains dans des régions géographiques spécifiques : 4 majeurs (A : Cosmopolite; B : Afrique centrale ; C : Mélanésie, D : Cameroun, République centrafricaine et Gabon) et trois plus rares (E, F, G : retrouvés aussi en Afrique centrale). Au niveau individuel, la variabilité est très faible au cours du temps en rapport avec l'absence de réplication virale. Le réservoir viral est maintenu par division mitotique des cellules T infectées.



Prévalence dans le monde de l'infection HTLV-1

### 3. Physiopathologie

---

Ce sont des virus enveloppés de 80 à 110 nm de diamètre, avec une capsid virale protégeant un génome composé de 2 ARN monocaténares. 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*).

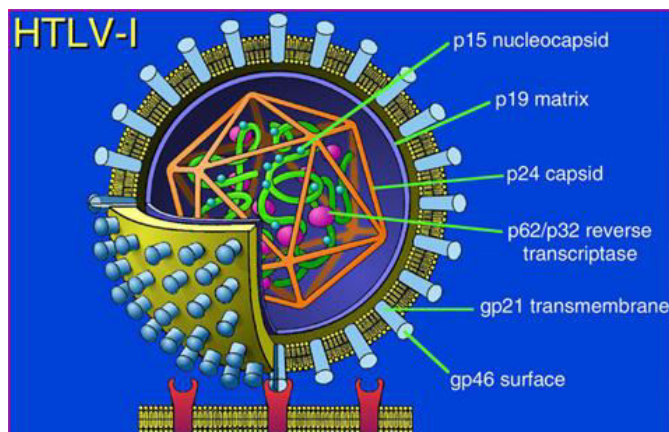
La région pX code pour des protéines régulatrices comme Tax et Rex. Le LTR3' permet de transcrire, une autre protéine régulatrice, HBZ récemment identifiée.

Le virus HTLV-I ne contient pas d'oncogène défini. Il s'agit d'un virus transformant pourvu de gènes transactivateurs. La protéine Tax stimule la transcription virale et permet d'activer (par les voies NF- $\kappa$ B et SRF) la synthèse de cytokines, de récepteurs de cytokines, d'oncogènes et de protéines impliquées dans la réplication cellulaire. Le mécanisme de transformation cellulaire implique la coopération de plusieurs protéines virales.

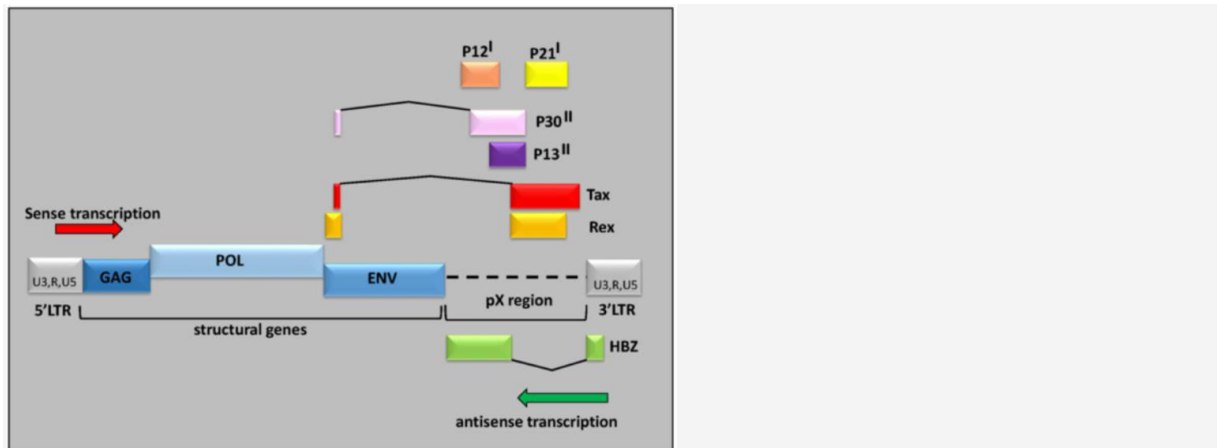
Ce rétrovirus induit la transformation et l'expansion clonale des cellules T, conduisant à la leucémie/lymphome à cellules T, le plus souvent après une infection précoce dans l'enfance, suite à un allaitement maternel. Les deux protéines régulatrices Tax et HBZ sont essentielles à la transformation cellulaire avec une intervention précoce de la protéine virale Tax, puis de la protéine HBZ, impliquée dans les phases plus tardives du processus leucémogène.

La neuromyélopathie se caractérise par un processus inflammatoire chronique prédominant au niveau de la moelle épinière dorsale basse avec infiltration périvasculaire de cellules mononucléées et démyélinisation.

Plusieurs hypothèses physiopathologiques sont avancées à savoir, la destruction des cellules du système nerveux et/ou des lymphocytes infectés exprimant Tax par les cellules cytotoxiques libérant des cytokines pro-inflammatoires ou par un mécanisme autoimmun dirigé contre les cellules du SNC.



Structure schématique du virus HTLV



Structure génomique du virus HTLV-I

## 4. Clinique

---

Le virus HTLV-I est à l'origine de deux maladies très différentes :

- La leucémie/lymphome T aiguë de l'adulte, dans sa forme leucémique ou lymphomateuse survenant dans 1 à 5% des cas infectés. Cette maladie est fréquente dans le sud-ouest du Japon, avec 700 nouveaux par an pour un million de personnes infectées. Il s'agit d'une prolifération maligne de lymphocytes CD4+ survenant autour de la cinquantaine. Les symptômes sont variables, et souvent compliqués de lésions de la peau, d'une hypertrophie des ganglions lymphatiques, du foie ou de la rate. On observe très fréquemment une hypercalcémie maligne. Quatre formes sont décrites : la forme aiguë leucémique, la forme lymphomateuse, la forme chronique et la forme cutanée.
- La paraparésie spastique tropicale ou myélopathie associée au HTLV-I dans 1 à 4% des cas. Il s'agit d'une maladie neurodégénérative survenant surtout chez la femme, avec une évolution chronique. Cette pathologie est fréquente dans toutes les zones de forte endémie pour l'HTLV-I, en particulier dans les Antilles françaises et en Guyane.
- D'autres pathologies inflammatoires (dermatite infectieuse, uvéite, myosite ou polymyosites, arthrite...) pourraient être associées à l'HTLV-I.
- Cependant, dans la très grande majorité des cas (> 90%), l'infection demeure asymptomatique.
- Le virus HTLV-II, apparenté à HTLV-I, n'induit qu'une lymphocytose persistante.

## 5. Diagnostic virologique

---

Le diagnostic repose sur la mise en évidence des anticorps dirigés spécifiquement contre les protéines virales du HTLV-I mais aussi du HTLV-II. Comme pour le VIH, le diagnostic sérologique comporte deux étapes : la première de dépistage avec l'utilisation le plus souvent de tests immunoenzymatiques ou de tests d'agglutination ; la seconde de

confirmation et de différenciation en cas de dépistage positif avec la réalisation d'un Western blot/Immunoblot ou d'une PCR ADN. Trois réactivités vis-à-vis de rgp21, p19 et p24 sont nécessaires en western blot pour affirmer la positivité de la sérologie HTLV. L'addition sur le western blot de protéines recombinantes spécifiques (MTA-1 pour HTLV-1 et K55 pour HTLV-2) permet de faire la différenciation entre les deux virus. Cependant, un certain nombre de profils restent indéterminés et nécessite une recherche d'ADN proviral d'HTLV par PCR dans les lymphocytes circulants.

La charge virale en ADN proviral peut également être quantifiée par PCR en temps réel. Une charge virale élevée est un marqueur pronostique défavorable. Celle-ci s'avère 10 fois plus élevée chez les sujets atteints de myélopathie que chez les sujets asymptomatiques. Son intérêt réside dans le suivi de l'efficacité du traitement des pathologies liées au virus.

## 6. Traitement antiviral

---

Le traitement de la leucémie/lymphome T aiguë 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 repose sur la chimiothérapie conventionnelle, l'allogreffe de moelle mais aussi sur l'association de deux antiviraux, la zidovudine et l'interféron $\alpha$ . D'autres traitements comme les dérivés de l'arsenic, les inhibiteurs des histones désacétylases et les anticorps monoclonaux sont actuellement en cours d'essais.

Le traitement de la neuromyélopathie est aussi décevant et reste surtout symptomatique. Son traitement réside dans l'essai de protocoles variés avec les corticoïdes, plasmaphèreses, immunoglobulines IV, l'association zidovudine et lamivudine, anticorps anti IL-2 humanisés, vitamine C à fortes doses, acide valproïque, ciclosporine...

## 7. Prophylaxie-vaccinations

---

La prévention de l'infection virale à HTLV-I réside dans l'allaitement strictement artificiel, le dépistage du virus HTLV dans les dons du sang et chez les donneurs de greffe (en France, ce dépistage est obligatoire depuis juillet 1991), l'emploi de seringues à usage unique chez les toxicomanes et l'utilisation de préservatifs en cas de partenaires sexuels séropositifs.

La très grande stabilité génétique du HTLV-I et l'existence d'anticorps neutralisants sont en faveur de la possibilité de mise au point d'un vaccin efficace. Cependant, aucun vaccin n'est disponible à l'heure actuelle

## 8. Points clefs à retenir

---

- Virus endémique au Japon, en Afrique et dans les caraïbes avec une prévalence mondiale de 10 à 20 Millions de personnes infectées
- Virus oncogène, stable génétiquement, maintenu par prolifération cellulaire
- Transmission de cellule à cellule par l'allaitement, sexuelle, sanguine (toxicomanie et transfusion de produits cellulaires)
- Développement d'une maladie chez seulement 3 à 7% des personnes infectées à type de leucémie/lymphome T de l'adulte ou de neuromyélopathie chronique.
- Diagnostic par dépistage des anticorps et confirmation par Western blot ou PCR ADN
- Pas d'antiviraux spécifiques et de vaccin à ce jour.