

HTLV

DEFINITION

Les virus HTLV-I et II (*Human T-cell Leukemia/lymphoma virus*) appartiennent à la famille des *Retroviridae*, genre Oncovirus. Le virus HTLV-I a été le premier rétrovirus identifié par Gallo aux Etats-Unis en 1980. Il est associé d'une part à des leucémies et des lymphomes T de l'adulte (*ATL adult T-cell leukemia*), d'autre part à une neuromyélopathie dénommée paraparésie spastique tropicale (PST ou HAM – *HTLV-I associated myelopathy*). Le virus HTLV-II est associé à une forme atypique de leucémie à tricholeucocytes.

BIOPATHOLOGIE

Les virus HTLV possèdent les caractères communs aux rétrovirus. Leur génome est composé d'un ARN monocaténaire. Chaque particule virale comprend deux molécules identiques d'ARN, associées à une enzyme : la transcriptase inverse. Le matériel génétique est contenu dans une capsidie icosaédrique, elle-même entourée d'une enveloppe.

L'organisation génétique est semblable à celle du VIH. En effet, les virus HTLV possèdent les gènes *gag*, *pol* et *env* codant des protéines de structure. Ils possèdent en revanche deux gènes supplémentaires, *tax* et *rex*, codant des protéines non structurales, régulatrices de la réplication virale.

Contrairement à ce qui est observé dans le cas du VIH (virus de l'immunodéficience humaine), on observe peu de variation génétique entre les différents isolats de virus HTLV. La variabilité d'HTLV-I est, en effet, estimée à moins de 3 %.

Les virus HTLV sont des virus lymphotropes, mais ils sont aussi capables d'infecter un grand nombre de types cellulaires différents. Il est donc probable que le récepteur de ces virus soit une molécule ubiquitaire.

Après interaction entre le virus et le récepteur cellulaire, on observe une fusion des membranes qui permet la pénétration des capsides virales dans les cellules cibles. Le matériel génétique est alors libéré. Grâce à l'action de la transcriptase inverse, il y a synthèse, à partir de l'ARN génomique, d'un ADN viral qui va migrer dans le noyau cellulaire. Cet ADN viral va alors s'intégrer, au hasard, au sein du génome de la cellule hôte. Le virus intégré porte le nom de provirus. L'ADN proviral est ensuite transcrit en ARN génomique et en ARN messagers viraux, permettant la synthèse des protéines virales indispensables à la fabrication, dans le cytoplasme, de nouvelles particules virales. Les glycoprotéines d'enveloppe codées par le gène *env*

s'accumulent à la surface de la membrane cellulaire qui, après bourgeonnement des nucléocapsides, constitue l'enveloppe virale. Il faut souligner que le provirus intégré sera transmis aux cellules filles, comme un gène cellulaire.

De plus, les virus HTLV sont des virus transformants, c'est-à-dire qu'ils entraînent la transformation maligne des cellules infectées.

■ EPIDEMIOLOGIE

Les virus HTLV se transmettent par le sang, au cours de transfusions sanguines, ou par utilisation d'aiguilles souillées chez les toxicomanes intraveineux, par voie sexuelle ou encore de la mère à l'enfant (essentiellement par le biais de l'allaitement).

HTLV-I (15 à 25 millions de sujets porteurs dans le monde) est endémique au Japon, en Afrique noire intertropicale, dans plusieurs régions d'Amérique centrale et du Sud, dans les Caraïbes (en Martinique et en Guadeloupe, les taux de séropositivité chez les donneurs de sang sont respectivement de 2,2 et 0,6 %) et certaines régions du Moyen-Orient, comme le Nord-Est de l'Iran. L'augmentation de la séroprévalence avec l'âge, surtout chez la femme après 30-40 ans, est caractéristique.

En Europe et aux Etats-Unis, l'incidence des sujets infectés par HTLV-I et HTLV-II augmente dans les populations de toxicomanes intraveineux.

■ CLINIQUE

HTLV-I est associé :

- **à des leucémies à cellules T de l'adulte**, ou ATL. Le risque de développer une ATL est de 1 % après 20 à 30 ans d'incubation.

On en distingue plusieurs formes :

- la forme pré-ATL : il s'agit d'une lymphocytose souvent régressive chez des sujets asymptomatiques ;
- la leucémie chronique au cours de laquelle on observe des signes cutanés sans manifestations générales ;
- les formes aiguës avec lymphocytose élevée et des lymphoblastes T caractéristiques. La mortalité au cours de ces formes est élevée.

- **à la paraparésie spastique tropicale**, maladie neurologique évoluant vers un syndrome pyramidal des quatre membres et aboutissant dans un tiers des cas à un état grabataire. Le risque de développer une paraparésie spastique tropicale chez un malade séropositif pour HTLV-I est estimé à 2 % en Martinique et à un pour mille au Japon.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION, TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

METHODES DE DIAGNOSTIC

Le diagnostic virologique d'infection à virus HTLV est le plus souvent indirect. Il repose sur les méthodes de détection des anticorps anti-HTLV I et II dans le sérum. Il comprend 2 étapes : le dépistage puis la confirmation et la différenciation des deux sérotypes.

La sérologie de dépistage s'effectue par technique ELISA ou par agglutination de particules de gélatine sensibilisées, suivie, en cas de positivité, par la réalisation sur un second échantillon d'un test de confirmation, faisant appel essentiellement au Western blot.

Les critères de positivité pour le test de Western blot sont les suivants :

Pour HTLV1 : réactivités avec les protéines du « core-gag » : p19, p24, pr53 et les protéines d'enveloppe (rgd21 et MTA-1/gp46-1)

Pour HTLV2 : réactivités avec la p24 (pas ou peu avec la p19), avec la rgd21 et la K55/gp46-II. Si l'un des trois anticorps est absent, la séropositivité est suspectée, mais des tests complémentaires devront être effectués. Si l'on est en présence d'un anti-rgd21 isolé, le profil sérologique doit être contrôlé, et l'absence d'évolution après deux mois permet de conclure à l'absence d'infection par les virus HTLV. La présence isolée d'anti-p24 ou d'anti-p19 correspond dans la majorité des cas à de fausses réactions positives.

L'existence de profils indéterminés impose le recours aux techniques de PCR.

Le diagnostic direct, fondé sur l'isolement par culture cellulaire ou par PCR pour la recherche d'ADN proviral dans les leucocytes circulants, est peu utilisé en dehors de protocoles et est réservé aux laboratoires spécialisés.

TRAITEMENT

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

Les seuls moyens aujourd'hui de prévenir l'infection à HTLV sont :

- le dépistage des anticorps anti-HTLV chez les donneurs de sang,
- le non-partage des seringues chez les toxicomanes IV,
- l'usage de préservatifs lorsque le partenaire est séropositif,

– l'allaitement artificiel pour les enfants nés de mère séropositive.

POUR EN SAVOIR PLUS

■ Coste J. *et al.*, *Les virus HTLV-I et HTLV-II*, Édition John Libbey 1996, Eutotext: 149-167.

■ Société française de microbiologie, *Rétrovirus HTLV-1/2*, In : REMIC: Société Française de Microbiologie Ed;2015 :729-732.