

Aspects actuels des infections par le virus de l'immunodéficience humaine et par le virus lymphotrophique humain chez l'homme, la femme et l'enfant et de leur traitement par les antirétroviraux

Current issues about VIH and HTLV-I infection and their treatment

Marie-Gisèle Lebrette¹
Corinne Amiel²

¹ Service de maladies infectieuses et tropicales, hôpital Tenon AP-HP, Paris France
<marie-gisele.lebrette@aphp.fr>

² Service de virologie, hôpital Tenon AP-HP, Paris France

Résumé. Les infections par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et par le virus lymphotrophique humain (HTLV) sont des zoonoses, liées à la transmission interspèce de virus simiens. Les principaux modes de contamination sont la voie sexuelle, la voie sanguine et la transmission de la mère à l'enfant (fin de grossesse, accouchement et allaitement pour le VIH ; allaitement prolongé pour HTLV). La forte prévalence du HTLV dans les Caraïbes et en Afrique de l'Ouest contribue majoritairement à la présence d'infections à HTLV en France. La plupart des patients infectés par le VIH reçoivent un traitement antirétroviral pour éviter les transmissions sexuelles et de la mère à l'enfant, ainsi que le déficit immunitaire pouvant entraîner le sida, tandis qu'aucun traitement spécifique n'est proposé pour les patients infectés par le HTLV, lesquels peuvent développer (pour moins de 7 % d'entre eux) des pathologies associées au virus (leucémie/lymphome ou myélopathie).

Mots clés : virus de l'immunodéficience humaine 1 (HIV-1), virus lymphotrophique humain 1 (HTLV-1), épidémiologie, antirétroviraux, transmission mère-enfant

Abstract. HIV (human immunodeficiency virus) and HTLV (human T lymphotropic virus) are zoonotic infections, due to transmission of retroviruses of simian origins to human people. Contamination routes share similarities for blood and sexual transmission, but mother-to-child transmission differs: mostly at the end of pregnancy, during childbirth or breastfeeding for HIV, prolonged breastfeeding for HTLV. The high seroprevalence for both viruses in West Africa and Caribbean regions contributes to the majority of HTLV infections found in France. Most of HIV-infected patients receive antiretroviral therapy to prevent transmission (in adults and mother to child transmission) and reduce immunodeficiency, whereas no specific treatment exists for HTLV infected patients. HTLV-associated diseases (leukemia/lymphoma or myelopathy) concerns less than 7 % of HTLV infected-patients and zidovudine, interferon or other immunotherapies are used for associated diseases such as leukemia/lymphoma or myelopathy.

Key words: HIV-1, HTLV-1, epidemiology, antiretroviral, mother-to-child transmission

Infection par le virus de l'immunodéficience humaine

Épidémiologie

En France, on estime que 153 400 personnes vivent avec le VIH et que, parmi celles-là, 25 000 ignorent qu'elles sont infectées. L'Agence nationale de santé publique a publié, le 28 novembre 2017, son estimation du nombre de découvertes de séropositivité pour le VIH pour l'année

2016 : elle était de 6 003, soit une diminution de 5 % par rapport à 2013 [1, 2].

Le nombre de découvertes de séropositivité a eu, entre 2013 et 2016, tendance à diminuer chez les hétérosexuels à moins 9 %, notamment chez les hommes, qu'ils soient nés en France ou à l'étranger ; 3 200 diagnostics ont ainsi été faits en 2016. La majorité des découvertes chez les hétérosexuels concerne des personnes nées à l'étranger (2 300),

Médecine
de la **Reproduction**

Tirés à part : Marie-Gisèle. Lebrette

dont 83 % sont nées en Afrique subsaharienne et 63 % sont de femmes. Cependant, l'étude ANRS PARCOURS (2012-2013) montre que 39 à 45 % des personnes nées en Afrique subsaharienne et vivant en Ile-de-France ont été infectées par le VIH après leur arrivée en France [3].

Les hommes homosexuels ou bisexuels représentent 44 % des personnes nouvellement infectées, qu'ils soient nés en France ou à l'étranger.

Il existe une grande hétérogénéité géographique : les taux les plus élevés de diagnostics d'infection par le VIH sont notés en Guyane (607/million d'habitants), en Guadeloupe (238/million d'habitants) et en Ile-de-France (206/million d'habitants) – sachant que le taux moyen de découvertes est de 90/million d'habitants en France.

La région Ile-de-France rassemble 42 % des découvertes de séropositivité et les départements d'outre-mer (DOM) 8 %, alors que ces deux régions concentrent respectivement 18 et 3 % de la population vivant en France.

Le nombre d'enfants âgés de moins de 15 ans contaminés par le VIH est de 1 000, soit une moyenne de quarante-huit par an, dont 64 % sont nés à l'étranger, essentiellement en Afrique subsaharienne.

Dix à quinze enfants nés en France sont contaminés par le VIH, par transmission maternofoetale, chaque année.

Les raisons principales sont :

- découverte de l'infection par le VIH après l'accouchement ; il s'agit donc alors d'un échec de la stratégie de dépistage,
- échec d'un traitement prescrit avant ou pendant la grossesse, soit par inobservance, soit par introduction trop tardive donc non optimale.

Les traitements antirétroviraux

Le but principal est de restaurer une immunité, en obtenant un taux de lymphocytes T CD4⁺ > 500/mm³ et en inhibant la réplication du virus VIH pour obtenir une charge virale plasmatique < 40 ou 20 copies/mL (seuil variable selon les trousseaux utilisés).

Différentes études ont montré qu'un taux de CD4 > 500/mm³ empêche la progression vers le sida ou le décès, et que la mortalité des personnes infectées par le VIH avec des CD4 > 500/mm³ pendant plus de trois ans est comparable à celle de sujets non infectés par le VIH [4].

L'initiation d'un traitement antirétroviral (ARV) se fait le plus souvent dès la découverte de la séropositivité VIH même si le taux de CD4 est > 500/mm³, et ce pour deux raisons principales :

- réduire la morbidité et la mortalité de l'infection par le VIH,
- réduire le taux de transmission sexuelle du VIH : chez les couples sérodifférents, l'efficacité protectrice du traitement ARV du partenaire infecté vis-à-vis du partenaire non infecté est de 92 %.

Il existe six classes médicamenteuses ciblant les différentes étapes du cycle viral VIH dans la cellule hôte (CD4) (figure 1).

Le choix thérapeutique dépend des comorbidités présentes, des interactions médicamenteuses, du rythme de vie du patient (tableau 1).

Il est indispensable, lors de l'initiation d'un traitement ARV chez la femme, de s'informer sur le projet de grossesse. En cas de désir de grossesse et en l'absence de contraception, la classe des inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI) est déconseillée.

Par ailleurs, il conviendra d'adapter le traitement ARV en fonction de la contraception par œstroprogestatifs ou par un traitement hormonal substitutif.

La prise en charge des enfants et des adolescents infectés par le VIH ne diffère que très peu de celle des adultes. Il est recommandé de traiter précocement un enfant contaminé afin d'éviter une évolutivité sévère telle qu'une encéphalopathie. Le problème majeur de la thérapeutique reste la disponibilité des ARV à usage pédiatrique (forme galénique adaptée et goût acceptable).

Viruses de l'immunodéficience humaine et grossesse

Le dépistage sérologique du VIH doit être systématiquement proposé à une femme enceinte (loi n° 93-121 du 27 janvier 1993 article L212261 du Code de la santé publique) avec possibilité laissée à la femme d'y répondre favorablement ou non. Afin de dépister des séroconversions tardives au cours d'une grossesse, selon les recommandations du Conseil national du sida et de la Haute Autorité de santé, il faut proposer un test au sixième mois de grossesse et au moment de l'accouchement chez les femmes exposées à un risque majeur.

En France deux femmes enceintes sur 1 000 sont infectées par le VIH. La référence princeps pour la prise en charge d'une grossesse chez une femme séropositive pour le VIH est l'essai ACTG076-ANRS024, qui comparait l'efficacité de la zidovudine (AZT) au placebo chez la mère, pendant l'accouchement et chez le nouveau-né avec une réduction de 66 % de la transmission mère-enfant (5 à 8 % pour l'AZT contre 24,90 % avec le placebo).

Cet essai a permis de mettre au jour deux éléments majeurs :

- la transmission mère-enfant du VIH se fait principalement au moment de l'accouchement (75 %),
- la transmission est liée à la charge virale plasmatique au moment de l'accouchement.

L'objectif principal du traitement ARV est d'atteindre une charge virale inférieure à 50 copies/mL au moment de l'accouchement [5]. L'absence de transmission est d'autant plus sûre que les ARV sont engagés précocement

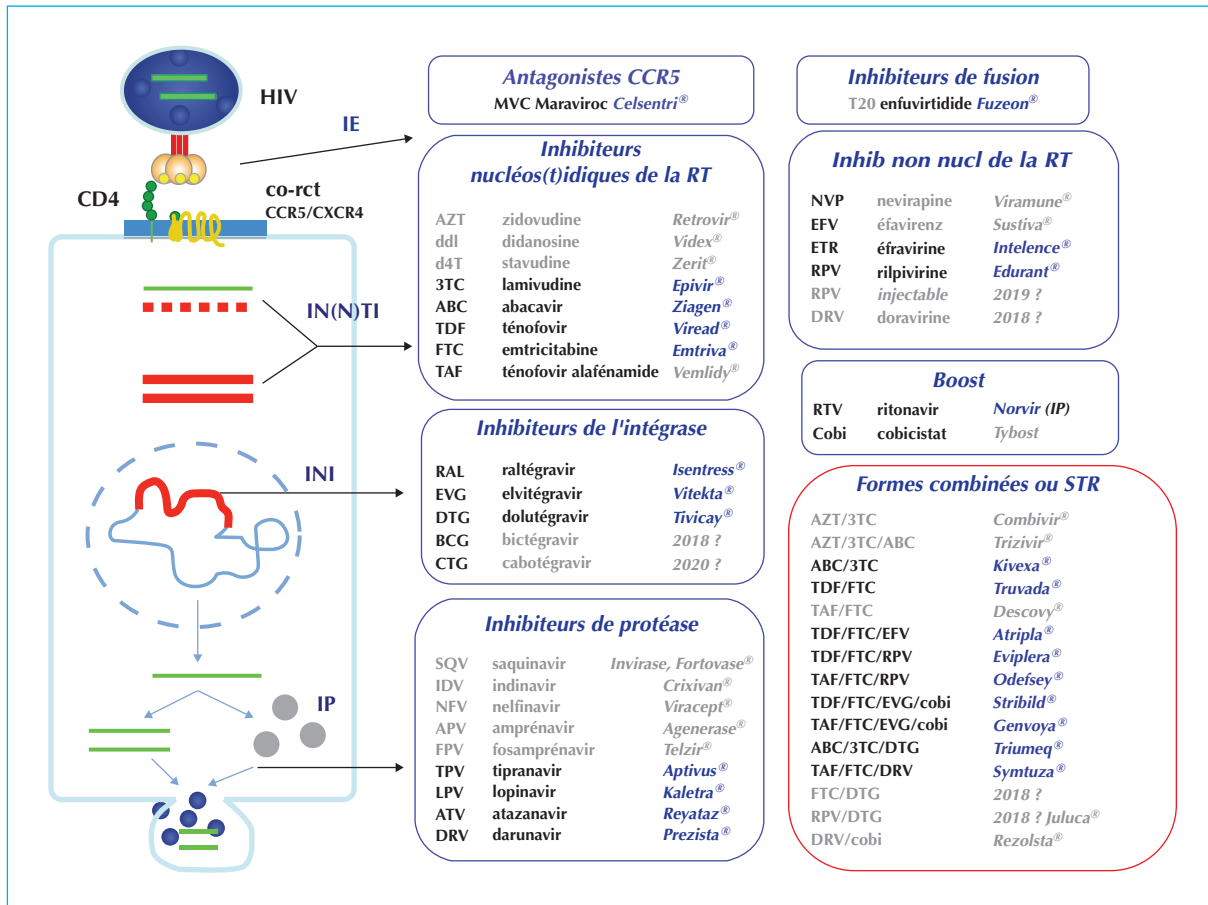


Figure 1. Antirétroviraux disponibles en 2018 et leurs cibles en fonction du cycle de réplication virale (en gris petits caractères : médicaments qui ne sont plus utilisés en France ; en gris gros caractères : médicaments non encore disponibles en France).

au cours de la grossesse et que l'efficacité virologique du traitement est bien antérieure à l'accouchement.

En ce qui concerne le choix des molécules, seule l'AZT a une autorisation de mise sur le marché (AMM) spécifique d'utilisation pendant la grossesse ; l'efficacité des autres molécules découle d'études de cohortes observationnelles (en particulier l'enquête périnatale française qui, depuis 1984, a enregistré environ 75 % des grossesses chez des femmes infectées par le VIH).

Le choix thérapeutique repose sur l'association de deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) (abacavir, ténofovir, zidovudine, lamivudine, emtricitabine) et d'un inhibiteur de protéase (IP), le darunavir [6].

L'association de deux INTI (ténofovir, emtricitabine) et d'un INNTI (éfavirenz) peut être utilisée sachant qu'en France, l'utilisation de l'éfavirenz est toujours contre-indiquée au premier trimestre de la grossesse en raison de possibles malformations du système nerveux central [7]. L'utilisation d'inhibiteurs d'intégrase (INI) est réservée aux cas de mauvaise tolérance des molécules prescrites et/ou

de la nécessité de faire décroître très rapidement la charge virale : seul le raltégravir peut alors être utilisé [8, 9].

Le mode d'accouchement dépend de la charge virale :

- charge virale < 50 copies/mL : accouchement par voie basse sauf contre-indications obstétricales,
- charge virale > 400 copies/mL : accouchement par césarienne programmée [10] entre les trente-sixième et trente-neuvième semaines d'aménorrhée avec une perfusion d'AZT [11], ce mode d'accouchement ayant montré un rôle protecteur avant l'utilisation des trithérapies.

L'allaitement artificiel est toujours recommandé en France, car il demeure le seul moyen efficace d'éviter une transmission du VIH.

La prise en charge du nouveau-né, considérée comme un traitement postexposition, repose sur l'utilisation de l'AZT, pendant quatre semaines, ou de la névirapine, pendant deux (cette molécule étant très utilisée dans les pays en développement). Le traitement ARV peut être renforcé en cas de charge virale détectable à l'accouchement ou de découverte d'une séropositivité VIH au moment de l'accouchement.

Tableau 1. Options recommandées pour l'initiation d'un premier traitement ARV chez l'adulte (extrait du rapport Morlat octobre 2017 : Prise en charge des personnes vivant avec le VIH : <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts>)

2 INTI	INNTI	Nb cp/Nb prises par jour	Commentaires
ténofovir DF/emtricitabine 245/200 mg x 1	rilpivirine 25 mg x 1	1/1 ou 2/1*	Uniquement si CV < 5 log copies/mL. Précaution si CD4 < 200/mm ³ Précaution si clairance de la créatinine < 80 mL/min Surveillance rénale Prise au cours d'un repas. Association à un IPP contre-indiquée
2 INTI	INI		Commentaires
ténofovir DF/emtricitabine 245/200 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	2/1	Précaution si clairance de la créatinine < 80 mL/min Surveillance rénale Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir
abacavir/lamivudine 600/300 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	1/1 ou 2/1*	Uniquement si HLA-B*5701 négatif Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir
ténofovir alafénamide/emtricitabine 10/200 mg x 1	elvitégravir/c 150/150 mg x 1	1/1	Association contre-indiquée si clairance de la créatinine < 30 mL/min Interactions médicamenteuses avec le cobicstat
ténofovir DF/emtricitabine 245/200 mg x 1	raltégravir 400 mg x 2	3/2	Précaution si clairance de la créatinine < 80 mL/min Surveillance rénale Pas d'interaction médicamenteuse avec le raltégravir
2 INTI	IP/r		Commentaires
ténofovir DF/emtricitabine 245/200 mg x 1	darunavir/r 800/100 mg x 1	3/1	Intérêt particulier dans les indications suivantes : immunodépression profonde, charge virale plasmatique élevée, nécessité d'entreprendre un traitement rapidement, grossesse Précaution si clairance de la créatinine < 80 mL/min Surveillance rénale Interactions médicamenteuses avec le ritonavir

* Si INTI sous formes génériques

L'infection par le VIH du nouveau-né repose sur la recherche du virus lui-même, c'est-à-dire de l'ARN ou de l'ADN viral par PCR, les anticorps anti-VIH maternels persistant jusqu'à l'âge de 16-18 mois. Les prélèvements ont lieu à J0, M1, M3 et M6. Pour affirmer la contamination par le VIH du nouveau-né, il faut deux prélèvements positifs successifs. La non-contamination est confirmée par deux prélèvements négatifs successifs, un mois après l'arrêt du traitement prophylactique.

Infections par les virus T lymphotropiques humains

Les différents virus T lymphotropiques humains

– Le virus T lymphotropiques humains 1 (HTLV-1, pour *human T cell leukemia/lymphoma virus type 1*), dérivé du STLV-1 (pour *simian TLV-1*), est le premier deltarétrovirus oncogène découvert en 1980 aux États-Unis

par l'équipe de R. Gallo, puis au Japon la même année. Initialement associé à une lymphoprolifération maligne des lymphocytes T de pronostic sévère (ATLL, pour *adult T-cell leukemia/lymphoma*), il fut ensuite identifié en 1985 en Martinique comme responsable d'une neuro-myélopathie chronique dénommée paraparésie spastique tropicale (TSP). Un an plus tard au Japon, la même pathologie est décrite et appelée myélopathie associée au HTLV-1 (HAM, pour *HTLV-1 associated myelopathy*). D'autres pathologies ont depuis été associées à ce virus (tableau 2) [12].

– HTLV-2 fut isolé en 1982, aux États-Unis, chez un patient ayant une leucémie à tricholeucocytes, puis chez des Amérindiens et plus récemment chez des Pygmées d'Afrique centrale. Il touche essentiellement les toxicomanes par voie intraveineuse aux États-Unis et en Europe, mais il est aussi endémique dans de nombreuses populations d'Amérindiens et certaines populations de Pygmées. HTLV-2 a également été lié à des cas d'HAM/TSP et à d'autres pathologies neurologiques [13, 14],

Tableau 2. Maladies associées à HTLV-I (d'après [1, 5, 6])

Maladie	Association
Leucémie/lymphome T (ATLL)	++++
Paraparésie spastique ou myélopathie associée à HTLV-1 (TSP/HAM)	++++
Uvéite (Japon)	+++
Dermatite infectieuse (Jamaïque, Brésil, Afrique noire) Gale croûteuse	+++
Polymyosite ; myosite à inclusions	+++
Arthrite rhumatoïde	+
Syndrome de Sjögren	+
Pneumopathie bronchoalvéolaire Thyroïdite auto-immune Neuropathie périphérique	?

– HTLV-3 et HTLV-4 furent découverts en 2005. HTLV-3 présente une divergence nucléotidique avec HTLV-1 et -2 de respectivement 40 et 38 % [15]. Il serait originaire d'Afrique subtropicale (Est, centre et Ouest). Il a été découvert chez deux chasseurs camerounais asymptomatiques. HTLV-4 a été également découvert chez un chasseur camerounais ; il présente une divergence génétique de respectivement 62 et 71 % avec HTLV-1 et HTLV-2. Contrairement aux autres deltavirus, HTLV-4 n'a pas encore de similaire simien associé. On estime que quelques centaines d'individus vivent dans le sud du Cameroun seraient actuellement infectés par HTLV-3 et -4, mais on ne connaît ni le pouvoir pathogène ni la transmissibilité interhumaine de ces virus [15].

Nous nous limiterons à présenter les dernières données épidémiologiques et thérapeutiques sur HTLV-1 dans cet article (figure 2).

Mode de contamination

La transmission des virus HTLV-1 et 2 est identique. Elle se fait :

– de la mère à l'enfant par l'allaitement : l'efficacité de transmission est de l'ordre de 20 % et est corrélée à la charge provirale d'HTLV-1, à une concordance HLA classe I mère/enfant et à la durée de l'allaitement. Une étude japonaise publiée en 1991 montrait un taux de séroconversion de 14,4 % pour un allaitement de plus de sept mois contre 4,4 % pour un allaitement de moins de six mois [16]. L'étude Wiktor montrait un taux de séroconversion de 32 % pour un allaitement de plus de douze mois contre 9 % pour une durée d'allaitement moindre. Il y a très peu de virus libre, et la source principale de contamination par le lait est représentée par les macrophages (surtout en tout début d'allaitement), les lymphocytes et

les cellules épithéliales mammaires. À noter que la lactoferrine augmente la réplication d'HTLV-1 (contrairement à HIV) [16].

– par voie sexuelle, surtout dans le sens homme → femme, avec une corrélation également avec la charge provirale. Le nombre de partenaires sexuels et la présence de lésions des muqueuses augmentent le risque [17],

– par transfusion de lymphocytes ou de culots globulaires, ou encore par transplantation, surtout d'organes riches en leucocytes (transmission documentée pour les greffes de rein, de foie, de moelle et de poumon) [13, 14, 17, 18].

Maladies associées aux virus T lymphotropiques humains

De nombreuses pathologies sont liées à HTLV-1 avec des degrés d'association variable (tableau 2) [13, 14]. Ces pathologies surviennent chez 3 à 7 % des sujets infectés, les pathologies les plus fréquentes étant la leucémie/lymphome T de l'adulte (ATLL) et la TSP/HAM. Ce sont des maladies assez rares. En zone d'endémie, les ATLL ont une incidence de deux à cinq cas pour 100 000 habitants ; cette pathologie concerne 2 à 3 % des personnes infectées avec une incidence annuelle de un cas pour 1 000 personnes infectées. Si plus de 700 cas d'ATLL sont diagnostiqués tous les ans au Japon, ce sont dix à quinze cas qui le sont chaque année aux Antilles et en Guyane [13]. La très grande majorité des cas d'ATLL concernent des sujets infectés par l'allaitement maternel prolongé. L'incidence des TSP/HAM serait plus faible, et plus souvent associée à une transmission post-transfusionnelle ou post-greffe [13].

Diagnostic virologique

La prévalence d'HTLV-1 est définie par une sérologie positive. La fenêtre sérologique (durée entre la contamination et la positivité de la sérologie) est de six à neuf semaines, voire plus [17].

On effectue tout d'abord un test de dépistage mixte HTLV-1/HTLV-2 par technique immunoenzymatique Elisa. S'il est positif, un test de confirmation est effectué par un Western-Blot ou un test immunoenzymatique sur bandelette Innolia [13, 14, 18]. On observe souvent des tests de confirmation indéterminés, dans des proportions allant de 0,02 % jusqu'à 50 % dans les populations à haut risque ou dans les régions endémiques ; ils peuvent correspondre à des séroconversions, à des infections HTLV-2 à profil sérologique atypique, à des infections à d'autres rétrovirus indéterminés (HTLV-3, HTLV-4 ou autres), à des réactions croisées avec d'autres infections comme le paludisme, ou à d'autres causes encore indéterminées [13, 14, 18]. Il est alors possible d'effectuer des tests moléculaires permettant une recherche qualitative voire quantitative du génome viral. On observe, chez la majorité des personnes

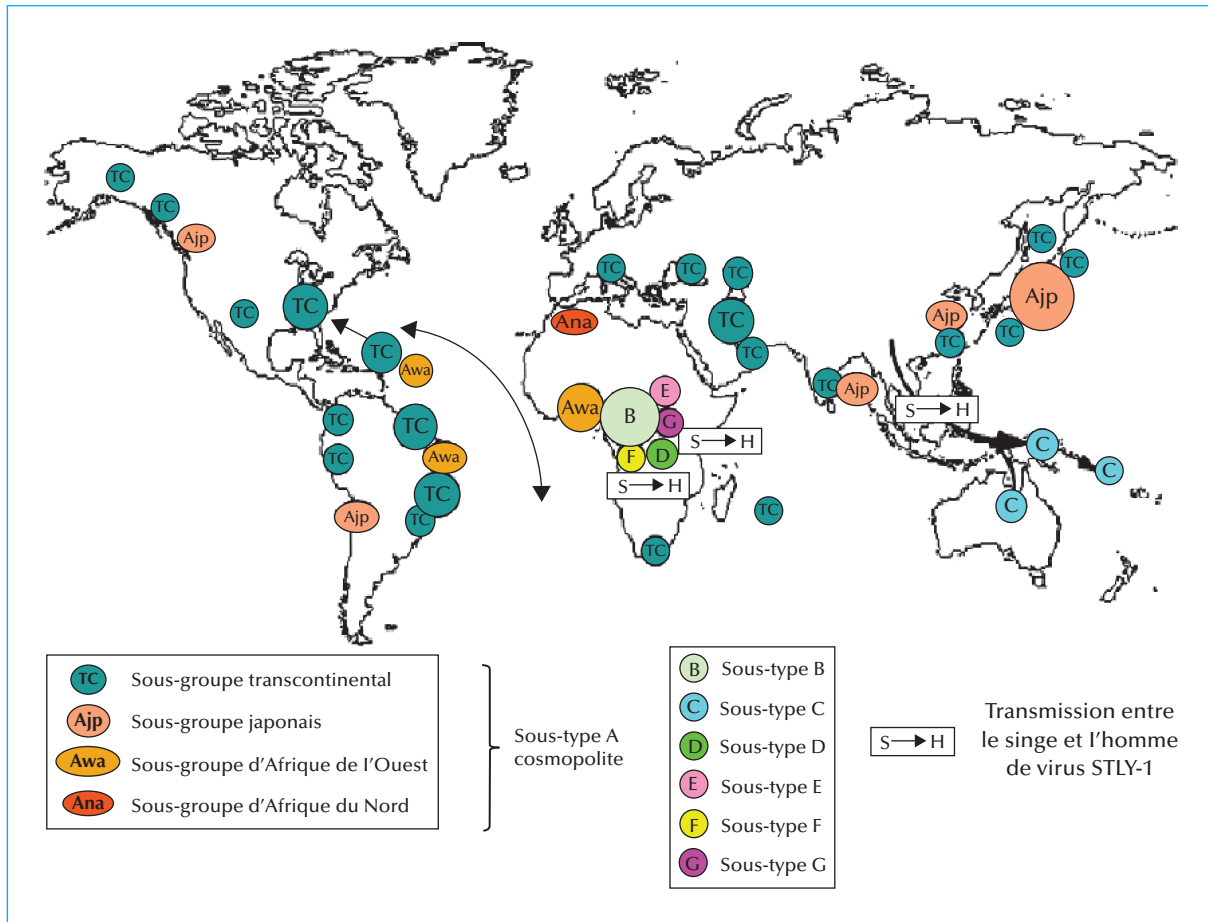


Figure 2. Épidémiologie mondiale de HTLV-1 (d'après [5]).

infectées par HTLV-1, du virus détectable dans les lymphocytes (surtout les lymphocytes T CD4⁺ pour HTLV-1 et les lymphocytes T CD8⁺ pour HTLV-2) [19]. Il y a peu de virus libre ; la recherche se fait donc sur l'ADN viral intracellulaire dans le sang. On peut également envisager cette recherche dans d'autres sites (sperme par exemple).

Traitement

L'ATLL, dans sa forme leucémique ou lymphomateuse, est très agressive, d'évolution rapide, résistant à la chimiothérapie, avec en général un décès qui survient en moins de un an. Il est observé chez l'adulte, le plus souvent entre 20 et 70 ans. La protéine oncogène virale Tax joue un rôle clé dans la réparation de l'ADN, l'apoptose et les programmes de prolifération cellulaire. Cette pathologie est classée en quatre sous-types associés à des pronostics et à des stratégies thérapeutiques différentes. Dans les ATLL agressifs (formes aiguës et lymphomateuses), la chimiothérapie peut induire une réponse partielle mais le pronostic reste sombre. Dans les

formes leucémiques, l'association zidovudine-interféron peut être efficace et devrait être la première ligne de traitement, car elle améliore de façon significative la survie des patients. Elle peut être associée à du trioxyde d'arsenic [17]. La greffe de cellules souches allogéniques est une option prometteuse, tout comme certaines nouvelles drogues actuellement à l'essai : mogalumizumab (anticorps monoclonal anti-CCR4), brentuximab (anti-CD30), acide valproïque, cellules dendritiques autologues stimulées par des peptides de Tax, etc. [19, 20]

La TSP/HAM est également une maladie de l'adulte, avec une prédominance féminine, survenant vers 40-50 ans. La progression de la maladie est variable ; néanmoins près de 50 % des patients sont grabataires après dix ans d'évolution. Beaucoup d'études observationnelles ont été rapportées mais peu d'études randomisées, et les résultats sont décevants :

- l'interféron alpha à 3 MU supérieur à 1 MU sur quatre semaines,
- pas de supériorité de l'association zidovudine + lamivudine sur le placebo.

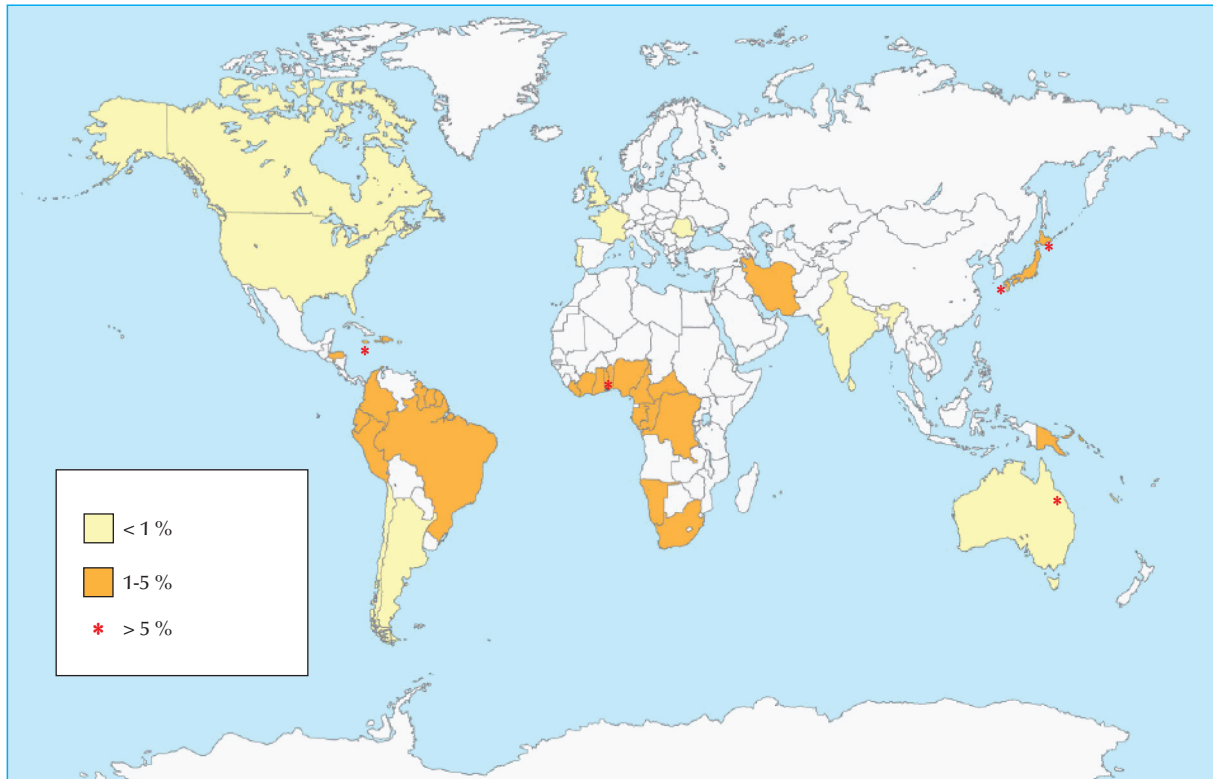


Figure 3. Distribution géographique des zones d'endémie HTLV-1 (d'après [5]) .

Des études préliminaires utilisant des immunomodulateurs comme la ciclosporine ou les anticorps monoclonaux anti-CD25 et anti-IL-15 (CD122) ont donné des résultats prometteurs, ainsi que l'association d'antirétroviraux avec des inhibiteurs d'histone désacétylase, l'infliximab (anti-TNF- α), le méthotrexate, la fampridine, etc. [19, 20].

Épidémiologie

HTLV-1 n'est pas ubiquitaire ; on estime actuellement le nombre de personnes infectées entre 5 et 10 millions dans le monde, avec des zones de forte endémie où le virus touche 1 à 2 % de la population, et jusqu'à 20-40 % des sujets de plus de 50 ans dans certains clusters de transmission [19]. Les zones hautement endémiques sont : le sud-ouest du Japon (700 nouveaux cas chaque année pour environ un million de porteurs du virus), l'Afrique intertropicale (comme le sud du Gabon), la région des Caraïbes, certaines régions d'Amérique du Sud (Guyane française, Colombie), certaines régions du Moyen-Orient (nord-est de l'Iran), et des clusters en Australie et Mélanésie [13, 18]. En Europe, seule la Roumanie représente une zone d'endémie (figure 3).

Du fait de la grande stabilité génétique du virus, il est possible d'en connaître l'origine géographique par l'étude

des quelques substitutions observées sur le génome viral [13, 17]. Sept génotypes d'HTLV-1 ont été identifiés à ce jour. Le génotype A ou sous-type A, dit « cosmopolite », a été le premier décrit avec une souche japonaise. C'est le sous-type le plus dispersé géographiquement (Japon, Amériques, Caraïbes, Afrique du Nord, de l'Ouest et du Sud, Moyen-Orient, Inde et certaines îles du Pacifique). Il est présent en Europe : d'une part en Roumanie (foyer d'endémie), d'autre part et principalement chez des migrants originaires des Antilles et d'Afrique de l'Ouest. On décrit également, à l'intérieur du groupe A, des sous-groupes moléculaires associés à une diversité génétique, en particulier au niveau des LTR (pour *long terminal repeat*) du génome viral [13].

Le génotype B est le sous-type d'Afrique centrale. Le génotype C est le sous-type mélanésien, décrit initialement en Papouasie Nouvelle-Guinée et dans les îles Salomon, et identifié également chez les aborigènes australiens. Le génotype D est quant à lui décrit en Afrique centrale (Cameroun, Gabon et République centrafricaine). Les trois autres sous-types, E, F et G, ont été décrits également en Afrique centrale.

Le séquençage des différents génomes viraux n'a pas permis de mettre en évidence de séquence spécifiquement associée à une pathologie leucémogène ou neurotrope [13]. L'origine probable des infections humaines à HTLV

est une transmission interspèce, d'un STLV vers l'homme, par morsure, dépeçage ou consommation de viande d'animaux infectés [13].

Épidémiologie en Europe et en France

La prévalence des HTLV dans les dons du sang varie de 0 à 6 % selon les pays : 0 à 3,6 % en Afrique, 2 % dans certaines îles des Caraïbes, 0 à 2,12 % en Europe [14]. La plupart des donneurs infectés en France sont HTLV-1 positifs. Pour rappel, le dépistage des dons de sang est effectué depuis 1989-1990 en France métropolitaine et dans les départements et territoires d'outremer. Le risque résiduel estimé en France pour les dons du sang est de 1/20 millions de dons [14].

La majorité des études épidémiologiques en Europe ont été réalisées au Royaume-Uni, en France et en Espagne. Plus de 80 % des sujets infectés par HTLV-1 vivant en Europe sont des sujets immigrés ou leurs enfants, originaires de zones d'endémie comme l'Afrique ou les Antilles. En Angleterre et au Pays de Galles, 22 000 personnes seraient infectées par HTLV. Le nombre d'individus infectés a augmenté entre 2008 et 2012. La majorité sont des femmes originaires des Caraïbes [19]. La plupart sont asymptomatiques et ont été infectés par voie hétérosexuelle ou de la mère à l'enfant. Une petite proportion de sujets est infectée par HTLV-2 ; ils sont d'origine autochtone, asymptomatiques et ont des antécédents de toxicomanie par voie intraveineuse [19].

En France métropolitaine, les personnes infectées sont principalement originaires de Martinique, de Guadeloupe ou d'Afrique de l'Ouest (Cameroun, Côte d'Ivoire, Mali, Guinée et Sénégal). Dans la population des donneurs de sang, et sans doute dans la population générale, on observe des femmes infectées par voie sexuelle et dont le partenaire est originaire de zone d'endémie. Ce mode de transmission représenterait 5 à 10 % des cas d'infection en Europe [16].

Selon les études de prévalence chez les donneurs de sang en France, on estime entre 10 000 et 25 000 le nombre de personnes infectées par HTLV-1 en métropole, de 3 000 à 6 000 en Guadeloupe, de 3 000 à 6 000 également à la Martinique (soit une séroprévalence de 0,3 à 0,4 % pour ces deux îles) et de 2 000 à 5 000 en Guyane française [18].

Toujours selon Gessain [16], les études menées chez les femmes enceintes montrent que la séroprévalence de HTLV-1 serait de 1,9 à 2,4 % en Martinique (9/467 dans l'étude de Mansuy de 1999 et 17/716 dans l'étude de Denis de 1998), de 4,2 à 5,7 % en Guyane française (181/4 266 dans l'étude de Tortevoye de 2005 et 70/1 225 dans l'étude de Carles de 2004), et de 0,1 % en France métropolitaine selon l'étude de Courtois de 1990 (12/10 398). Ces études datent un peu, et l'immigration croissante laisse supposer que la séroprévalence actuelle est plus élevée.

Virus T lymphotrope humain et grossesse

Il est recommandé de faire une sérologie HTLV chez les patients originaires de zones d'endémie (Antilles, Guyane, Afrique centrale, voire Amérique du Sud et Japon), en particulier chez la femme au moment de la grossesse ou à l'accouchement, si un allaitement maternel est envisagé.

La recherche d'ADN proviral dans les cellules mononucléées du sang périphérique ou dans d'autres sites pourrait également être effectuée dans le cadre d'études spécifiques, afin d'améliorer nos connaissances sur la physiopathologie de l'infection et sur le risque de transmission, en particulier en cas d'assistance médicale à la procréation (AMP). Aucune recommandation n'existe actuellement dans le cadre des AMP. Il n'y a pas de traitement spécifique et l'éventuel risque surajouté de développer la maladie en cas de stimulation hormonale ou pendant la grossesse n'a jamais été estimé. La recherche de virus dans le liquide séminal chez un homme séropositif pour HTLV1 pourrait cependant être envisagée pour réduire le risque de transmission par préparation des spermatozoïdes [21].

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. *Données épidémiologiques 2017 du VIH communiquées par Santé publique France.*
2. *Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Philippe MORLAT et sous l'égide du CNS et de l'ANRS, 2018.*
3. Desgrees du Lou A, Pannetier J, Ravalihasy A, et al. Sub-Saharan African migrants living with HIV acquired after migration, France, ANRS PARCOURS study, 2012 to 2013. *Eurosurveillance* 2015 ; 20.
4. Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 (yen)500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol* 2012 ; 41(2) : 433-45.
5. Courbon E, Matheron S, Mandelbrot L, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetic of darunavir/ritonavir-containing regimen in pregnant HIV+ women. 2012
6. Khoo S, Peytavin G, Burger D, et al. Pharmacokinetics and safety of darunavir/ritonavir in HIV-infected pregnant women. *AIDS Rev* 2017 ; 19(1) : 16-23.
7. Sibiude J, Mandelbrot L, Blanche S, et al. Association between prenatal exposure to antiretroviral therapy and birth defects: an analysis of the French perinatal cohort study. *PLoS Med* 2014 ; 11(4) : e1001635.
8. Maliakkal A, Walmsley S, Tseng A. Critical review: review of the efficacy, safety and pharmacokinetics of raltegravir in pregnancy. *JAIDS* 2016 ; 72(2) : 153-61.
9. Blonk MI, Colbers AP, Hidalgo-Tenorio C, et al. Raltegravir in HIV-1-infected pregnant women: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Clin Infect Dis* 2015 ; 61(5) : 809-16.

-
10. Briand N, Jasseron C, Sibiude J, *et al.* Cesarean section for HIV-infected women in the combination antiretroviral therapies era, 2000-2010. *Am J Obstet Gynecol* 2013 ; 209(4) : 335.
 11. Briand N, Warszawski J, Mandelbrot L, *et al.* Is intrapartum intravenous zidovudine for prevention of mother-to-child HIV-1 transmission still useful in the combination antiretroviral therapy era? *Clin Infect Dis* 2013 ; 57(6) : 903-14.
 12. Gessain A. Human retrovirus HTLV-1: descriptive and molecular epidemiology, origin, evolution, diagnosis and associated diseases. *Bull Soc Pathol Exot* 2011 ; 104(3) : 167-80.
 13. Marano G, Vaglio S, Pupella S, *et al.* Human T-lymphotropic virus and transfusion safety: does one size fit all? *Transfusion* 2016 ; 56(1) : 249-60.
 14. Gessain A, Rua R, Betsem E, Turpin J, Mahieux R. HTLV-3/4 and simian foamy retroviruses in humans: discovery, epidemiology, cross-species transmission and molecular virology. *Virology* 2013 ; 435(1) : 187-99.
 15. Percher F, Jeannin P, Martin-Latil S, *et al.* Mother-to-child transmission of HTLV-1 epidemiological aspects, mechanisms and determinants of mother-to-child transmission. *Viruses* 2016 ; 8(2) : 40.
 16. Gonçalves DU, Proietti FA, Ribas JG, *et al.* Epidemiology, treatment and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clin Microbiol Rev* 2010 ; 23(3) : 577-89.
 17. Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol* 2012 ; 3 : 388. doi : 10.3389/fmicb.2012.00388. eCollection 2012.
 18. Barbeau B, Hiscott J, Bazarbachi A, *et al.* Conference highlights of the 16th International conference on human retrovirology: HTLV and related retroviruses, 26-30 June 2013, Montreal, Canada. *Retrovirology* 2014 ; 11 : 19.
 19. Marçais A, Suarez F, Sibon D, Frenzel L, Hermine O, Bazarbachi A. Therapeutic options for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Curr Oncol Rep* 2013 ; 15(5) : 457-64.
 20. Martin F, Taylor GP. Prospects for the management of human T-cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy. *AIDS Rev* 2011 ; 13(3) : 161-70.
 21. Epelboin S. Dépistage ciblé HTLV1 des couples demandant une AMP. *Bull Soc Pathol Exot* 2011 ; 104 : 200-2.