



Professeur D Malvy
Responsable pédagogique
et Directeur du Centre
denis.malvy@u-bordeaux.fr

Professeur JL Koeck
Co-responsable
pédagogique
jlkoeck@gmail.com



Docteur BA Gaüzère
Coordinateur pédagogique
Pays de l'océan indien
bernard.gauzere@chr-reunion.fr

Madame M Estager
Administration et Gestion
des enseignements
murielle.estager@u-bordeaux.fr

Capacité de Médecine Tropicale 2016-2017

Epidémiologie des infections à HTLV à l'île de la Réunion, entre 2000 et 2016

Présenté par
Gautier Hoarau
Né le 18/09/1983

Directeur
M le Dr Bernard-Alex Gaüzere

Rapporteur
M le Pr Pierre Aubry

JURY

Président	Pr D Malvy
Membres	Dr Th Pistone Dr M-C Receveur

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier tout d'abord le directeur de mon projet, le Dr Gaüzere pour sa disponibilité et pour m'avoir encadré lors de la préparation de ce mémoire. Recevez ici l'expression de ma reconnaissance.

Je remercie le Professeur Aubry pour sa disponibilité, et d'avoir accepté d'être le rapporteur du mémoire. Recevez ici l'expression de ma reconnaissance.

Je remercie le Professeur Malvy pour son soutien dans le projet. Merci de présider ce jury. Recevez ici l'expression de ma reconnaissance.

Je remercie l'ensemble des intervenants de la capacité tous passionnés par la médecine tropicale, et motivés pour partager leur expérience du terrain.

Je remercie également toute l'équipe du Centre René Labusquière à Bordeaux, en particulier Mme Estager pour sa disponibilité.

Je tiens à remercier tous les soignants des services cliniques qui m'ont accueilli au cours de la capacité :

-le service de Médecine Interne et de Maladies Infectieuses de St Pierre (Dr Poubeau), où j'ai pu réaliser des consultations de voyageurs en autonomie. J'ai pu bénéficier de la grande expérience des médecins du centre de vaccinations.

-le service de Réanimation Polyvalente (Dr Antok). J'ai beaucoup appris sur la prise en charge des maladies infectieuses et tropicales en soins intensifs.

RESUME

Bien que systématiquement recherché, notamment chez les donneurs de sang, le virus HTLV-1 est rarement mis en évidence à l'île de la Réunion. Notre étude visait à décrire l'épidémiologie des infections à HTLV-1 localement.

Les infections à HTLV-1 ont été identifiées à partir du registre administratif (PMSI) du CHU Réunion entre 2000 et 2016. Le diagnostic a été réalisé par test immunoenzymatique ELISA, et confirmé en western blot.

Nous rapportons 3 cas asymptomatiques et 4 infections symptomatiques à HTLV-1, incluant 2 paraparésies tropicales spastiques et 2 leucémies/lymphomes T de l'adulte diagnostiquées entre 2000 et 2016.

L'île de la Réunion est un foyer de faible prévalence pour l'HTLV-1, qui peut être expliqué en partie par l'histoire du peuplement. Cette étude montre la circulation locale du virus, et l'existence d'infections symptomatiques. Le diagnostic est d'autant plus difficile dans les régions de faible prévalence comme l'île de la Réunion. L'infection à HTLV-1 devrait être systématiquement éliminée devant tout processus déficitaire neurologique central non étiqueté ou toute pathologie hématologique de la lignée T.

Mots clés: infection à HTLV-1; île de la Réunion

SOMMAIRE

I. Introduction.....	6
II. Rappel sur le virus HTLV	7
A. Biologie	7
B. Transmission	8
C. Distribution.....	8
D. Formes symptomatiques	9
1. Myélopathie/Paraparésie spastique tropicale	10
2. Leucémie/lymphome à cellules T	11
3. Autres présentations cliniques.....	12
E. Diagnostic.....	13
1. Sérologie.....	13
2. PCR.....	14
3. Culture virale	14
III. Le contexte de l'infection à HTLV-1 dans le sud-ouest de l'océan indien.	15
A. Les Seychelles.....	15
B. L'île de la Réunion.....	16
IV. Matériels et méthodes.....	17
V. Résultats.....	18
A. Patients symptomatiques.....	18
1. Patient 1	18
2. Patient 2.....	18
3. Patient 5.....	19
4. Patient 6.....	20
B. Patients asymptomatiques	20
1. Patient 3.....	21
2. Patient 4.....	21
3. Patient 7.....	22
C. Données du dépistage entre 2012 et 2016 (EFS Réunion)	22
VI. Discussion.....	23
A. Difficulté du diagnostic.....	23
B. Association morbide avec l'anguillulose	23
C. Histoire du peuplement	24
VII. Conclusion.....	26
VIII. Bibliographie.....	27

FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Structure de l'HTLV	7
Figure 2 : Répartition de l'HTLV-1 (1)	8
Figure 3 : Atrophie médullaire liée à l'HTLV-1 (1) en IRM (flèche blanche)...	10
Figure 4 : Lymphocyte en trèfle (leucémie T, liée à l'HTLV-1)	12
Figure 5 : Western blot HTLV-1 (3)	14
Figure 6 : Situation géographique des Seychelles	15
Tableau 1 : Maladies associées à l'infection à HTLV-1 (7)	9
Tableau 2 : Infection à HTLV-1 à la Réunion entre 2000 et 2016	22

I. Introduction

Le virus HTLV-1 (Human-T leukemia virus) est un rétrovirus oncogène, découvert il y a plus de 30 ans par l'équipe de Gallo. Dix à 20 millions d'individus seraient infectés dans le monde, mais seulement 3 à 7% d'entre-eux développeraient des complications de la maladie (1). Ce virus est distribué sur tous les continents, avec une répartition alternant des foyers de haute prévalence et des régions dans lesquelles le virus est « absent ».

C'est le cas dans les îles du sud-ouest de l'océan indien où les Seychelles constituent un foyer de forte prévalence de l'HTLV-1, entre 3 et 5% (2), avec à l'inverse, des études sérologiques chez les donateurs de sang à La Réunion montrant une séroprévalence faible, de l'ordre de 0,025% (3). A titre de comparaison, la prévalence de l'HTLV-1 chez les donateurs de sang en France métropolitaine se situerait entre 2,3 et 3,8 pour 10 000 habitants (4). Peu de données sont disponibles à ce jour, en particulier sur l'incidence des formes symptomatiques de l'infection à La Réunion. On ne retrouve dans la littérature qu'un cas de paraparésie spastique tropicale en 1994 à l'hôpital de Saint-Pierre (3), mais pas d'atteinte hématologique (leucémie/lymphome T).

L'objectif de ce mémoire est de décrire plus précisément l'épidémiologie des formes symptomatiques des infections à HTLV-1 à La Réunion entre 2000 et 2016 et d'élaborer des hypothèses sur la distribution de l'HTLV-1 dans le sud-ouest de l'océan indien, à partir de l'histoire du peuplement de ces îles.

Ce travail a déjà pu être valorisé sous forme de publication sous forme d'une communication brève dans le journal Médecine et Maladies Infectieuses.

II. Rappel sur le virus HTLV

A. Biologie

L'HTLV (*Human T-cell Leukemia Virus*) est un rétrovirus, du genre *Deltaretrovirus* (1). L'HTLV est un virus enveloppé (figure 1) et a une organisation génomique caractéristique des rétrovirus codant pour des protéines de structure (gag), des enzymes (pol) et des protéines d'enveloppe (env). Quatre types ont été recensés : HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3, HTLV-4. HTLV-1 est le plus fréquent et le plus impliqué en pathologie humaine. Il comprend 7 sous-types : A-G. Le génotype A, dit cosmopolite, est le plus fréquent. HTLV-2 est prévalent dans certains groupes ethniques (Amérindiens), et au sein des cohortes de toxicomanes en Europe et aux Etats-Unis (5). HTLV-3 et HTLV-4 ont été reportés en Afrique Centrale (6).

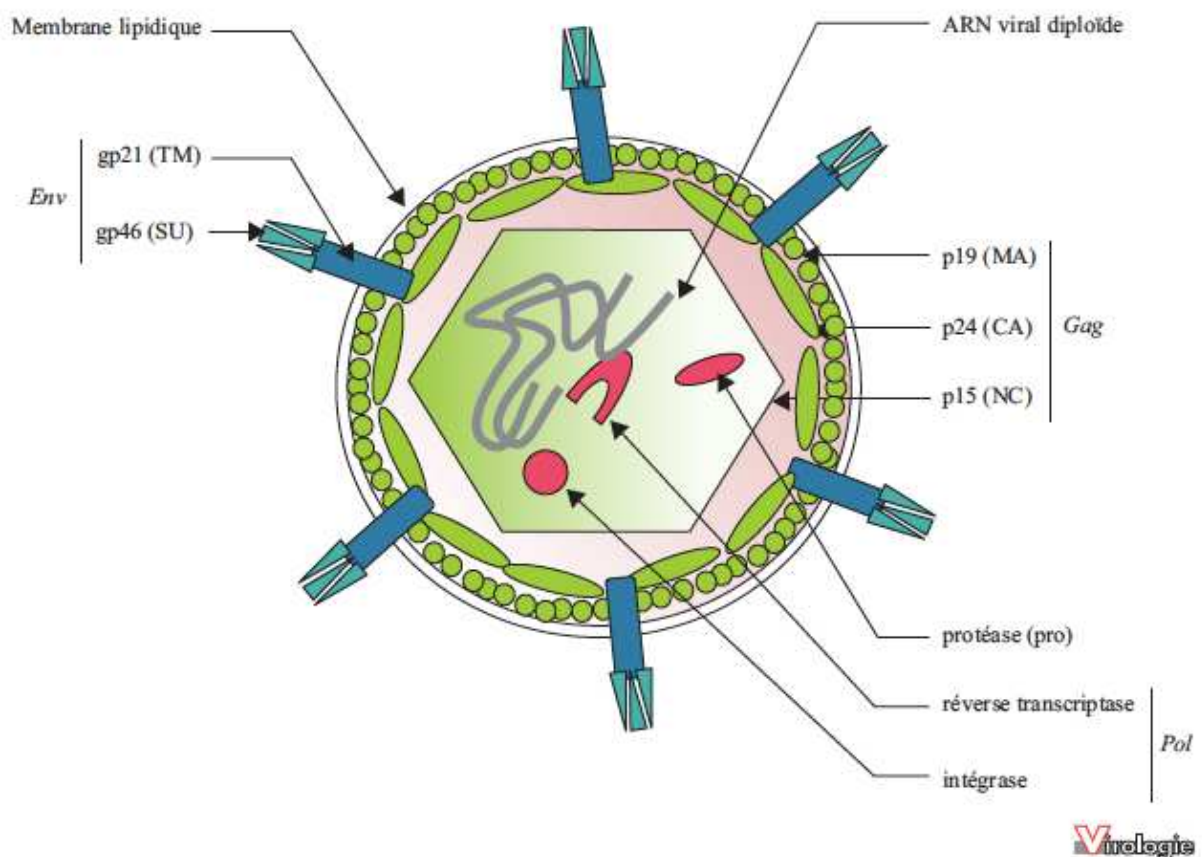


Figure 1 : Structure de l'HTLV

B. Transmission

L'HTLV-1 se transmettrait assez difficilement chez l'homme et nécessiterait des contacts répétés (7). On distingue trois modes de contamination : sexuelle, sanguine (transfusion), et allaitement (1). L'allaitement favoriserait plutôt la survenue de la forme leucémique/lymphome T, alors que la transfusion sanguine favoriserait la forme neurologique spastique.

Après la transmission, le rétrovirus est intégré au génome humain sous forme d'ADN proviral, grâce à l'intégrase virale.

C. Distribution

Le virus HTLV-1 est retrouvé sur tous les continents (figure 2), mais n'est pas ubiquitaire (1) pour autant. Il existe des foyers de haute prévalence, supérieure à 5% : îles de Kyushu, Shikoku et Okinawa au Japon, certaines régions du Gabon, de République du Congo, de Colombie, de Guyane française ou d'Iran.

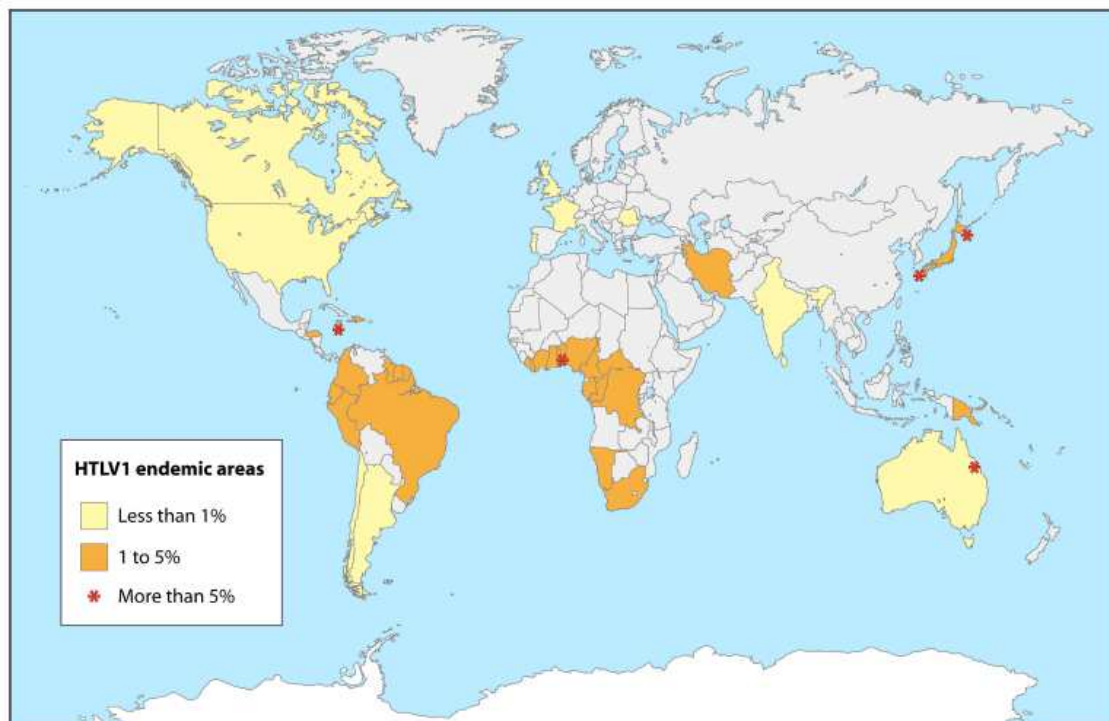


Figure 2 : Répartition de l'HTLV-1 (1)

D. Formes symptomatiques

On estime que 3 à 7% des sujets infectés par l'HTLV-1 développeront des formes symptomatiques (1), avec deux présentations cliniques majoritaires associées à l'infection par l'HTLV-1: la myélopathie/paraparésie spastique tropicale, et la leucémie/lymphome à cellules T. Selon les pays d'autres présentations cliniques ont été décrites.

Tableau 1 Maladies associées à l'HTLV-1 / <i>Main diseases associated with HTLV-1 infection</i>	
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 (<i>proven causal association</i>) ; +++ : association probable (<i>probable association</i>) ; + : association possible dans certains cas (<i>likely association</i>). La force de l'association est basée sur des arguments épidémiologiques, et/ou moléculaires, et/ou expérimentaux (modèles animaux) et/ou iatrogènes / <i>The strength of the association is based mainly on epidemiological studies as well as molecular data, animal models and intervention trials.</i>	

Tableau 1 : Maladies associées à l'infection à HTLV-1 (7)

1. Myélopathie/Paraparésie spastique tropicale

Cette forme clinique correspond à une méningomyélite des substances grise et blanche de la moelle épinière, affectant principalement la moelle thoracique (1). Au niveau cellulaire, on constate une démyélinisation périvasculaire et un processus dégénératif axonal (8).

Cliniquement, il s'agit d'une atteinte paraparétique progressive avec troubles de la marche et des atteintes dysautonomiques génito-sphinctériennes. Il n'y a pas de formes rémittentes, contrairement à d'autres processus dégénératifs démyélinisants, de type sclérose en plaques. Il s'agit d'une maladie affectant principalement les femmes après l'âge de 40 ans (1).

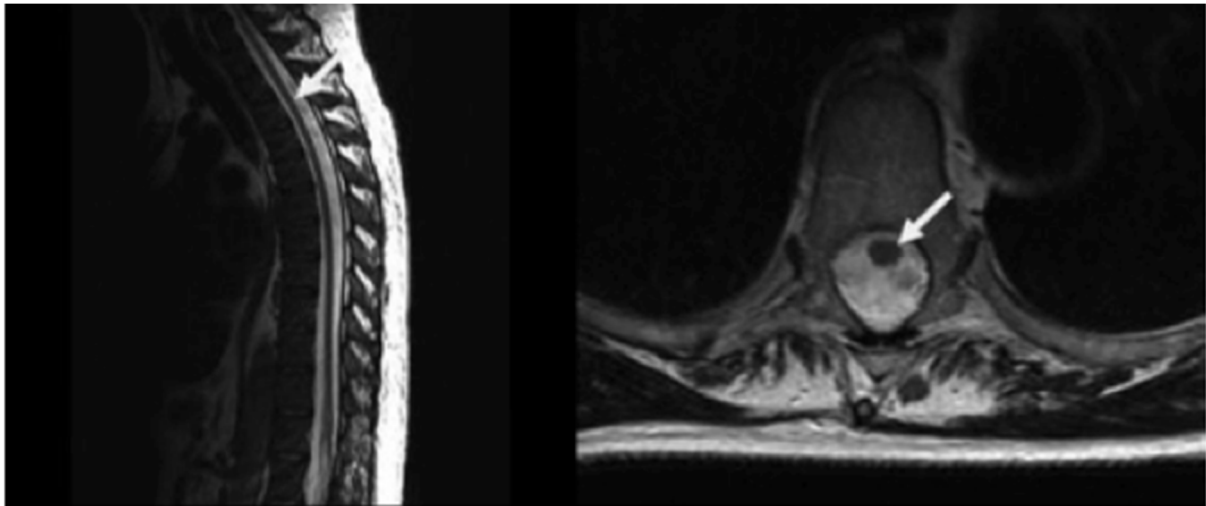


Figure 3 : Atrophie médullaire liée à l'HTLV-1 (1) en IRM (flèche blanche)

Les premiers symptômes sont une faiblesse des membres inférieurs et des douleurs lombaires, associée à une rigidité spastique définissant un syndrome pyramidal (hyperréflexie ostéo-tendineuse, et signe de Babinski). Les atteintes dysautonomiques urinaire (vessie neurologique) et intestinale (incontinence) sont classiques au cours du processus évolutif de la maladie.

Le diagnostic biologique repose sur la sérologie (7). L'examen du LCR montre classiquement une pléiocytose lymphocytaire ($<50/\text{mm}^3$), et une protéinorachie normale ou légèrement augmentée. Il est possible d'authentifier une synthèse intrathécale d'anticorps.

Il n'y a pas de traitement curatif. La corticothérapie, les traitements immunomodulateurs (interféron α et $\beta 1a$) et les traitements antiviraux (analogues nucléosidiques : zidovudine, et lamivudine) n'ont pas montré d'amélioration clinique (1).

2. Leucémie/lymphome à cellules T

Le virus infecte préférentiellement les lymphocytes T CD4+ et peut induire chez 2 à 5% des sujets infectés un syndrome lymphoprolifératif très agressif, correspondant à un lymphome non hodgkinien affectant les lymphocytes T périphériques (1). Il s'agit d'une prolifération clonale de lymphocytes T CD4+ activés (CD25+). La leucémie/lymphome T induit(e) par le virus HTLV est plus fréquent chez les hommes, et survient généralement 30 ans après le début de l'infection.

Il existe des différences dans la présentation clinique et hématologique dont on recense 4 sous types : indolent, chronique, aigu et une forme lymphomateuse. Dans les formes agressives, on retrouve une hépatosplénomégalie, un syndrome tumoral ganglionnaire, une atteinte osseuse, une infiltration pulmonaire et une hypercalcémie. D'un point de vue morphologique, on retrouve sur le frottis du sang circulant, une hyperlymphocytose atypique (lymphocytes en trèfle, à noyau convoluté, figure 4). La symptomatologie est plus frustrée dans la forme chronique, ou indolente : il n'y a pas d'atteinte viscérale ou ganglionnaire. L'atteinte cutanée est plus fréquente : érythrodermie, plaques, papules.

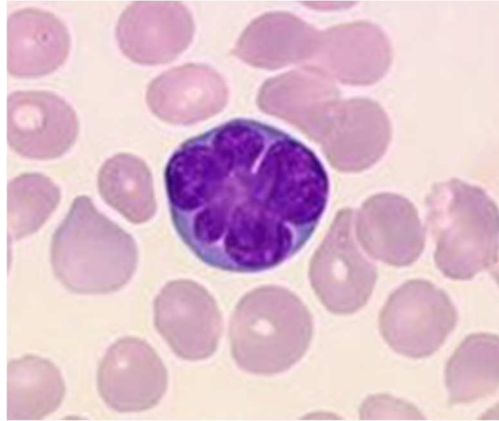


Figure 4 : Lymphocyte en trèfle (leucémie T, liée à l'HTLV-1)

Le pronostic des formes agressives est péjoratif, en raison de la chimiorésistance des cellules tumorales. Une combinaison d'arsenic, zidovudine, et d'interféron permettrait une rémission dans un essai clinique. La durée de survie est comprise entre 4 et 6 mois dans les formes agressives (1).

3. Autres présentations cliniques

a) Uvéite

Il s'agit d'une atteinte granulomateuse ou non, accompagnée d'opacités vitréennes, et de vascularite rétinienne. L'uvéite peut survenir isolément, ou être associée aux formes myélopathiques. Les symptômes sont à type de « mouche volante », et de vision floue d'apparition aiguë ou subaiguë (1).

b) Atteintes cutanées

Les atteintes dermatologiques au cours de l'infection peuvent être retrouvées dans les formes neurologiques, hématologiques, ou chez les porteurs asymptomatiques. La dermatite « infectieuse » primitive à HTLV-1 a été décrite, caractérisée par une atteinte eczématiforme du scalp, du cou, des oreilles, et des régions axillaires. Au cours des formes hématologiques, les atteintes cutanées

sont variées (papules, macules, nodules, érythrodermie...), et sont liées à des réactions inflammatoires, ou l'infiltration directe par des cellules tumorales. Au cours des formes neurologiques, on peut mettre en évidence une ichtyose, possiblement reliée à la dysautonomie (1).

c) Associations à des maladies auto-immunes

Des atteintes auto-immunes ont été rapportées, chez les patients infectés par l'HTLV-1, principalement la polyarthrite rhumatoïde et le syndrome de Goujerot-Sjögren. Plus rarement, d'autres entités peuvent être associées : polymyosite, thyroïdite (1).

d) Associations à des maladies opportunistes

Classiquement, les patients ou porteurs sains infectés par l'HTLV-1, ont un risque accru d'anguillulose (9) et de tuberculose. D'autres infections opportunistes sont décrites : gale norvégienne, infection disséminée à molluscum contagiosum (1).

E. Diagnostic

Le diagnostic biologique repose sur des techniques indirectes (sérologie), et des techniques directes, comme la biologie moléculaire, et la culture virale (7).

1. Sérologie

Les techniques de dépistage sont des techniques ELISA reconnaissant un peptide commun à HTLV 1/2 (peptide gd21). Les séra ou LCR positifs doivent être confirmés par technique de western blot, pour éliminer une réaction croisée et les faux positifs. De façon consensuelle, le western blot doit identifier des protéines de structure (p19, p24, pr53), et des protéines d'enveloppe (Rgd21, MTA-1).

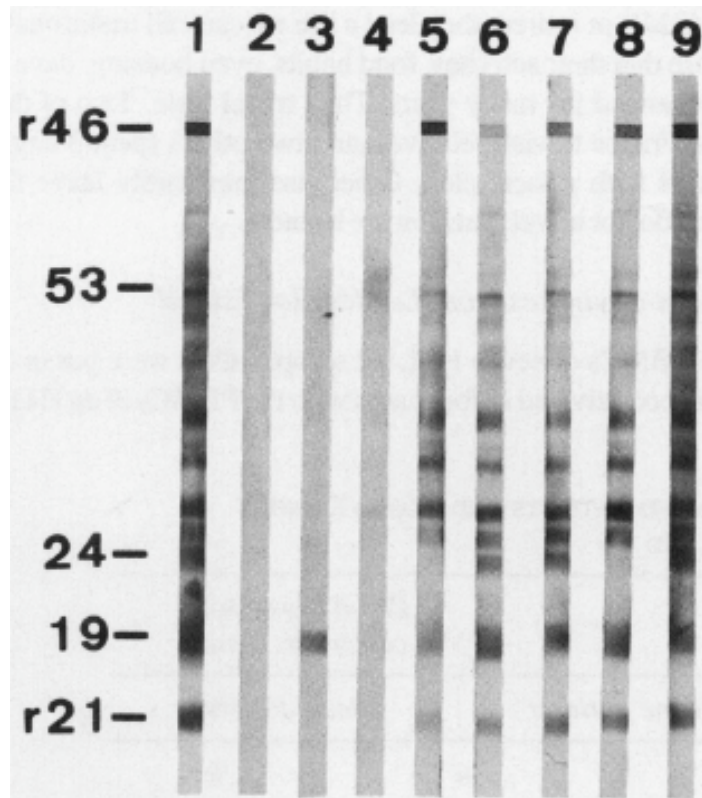


Figure 5 : Western blot HTLV-1 (3)

2. PCR

Il est possible de détecter l'ADN proviral d'HTLV 1/2 dans le sang total des patients infectés, notamment lors de western blots indéterminés, potentiellement fréquents chez les patients de zones tropicales. Par ailleurs, le séquençage de l'ADN amplifié permet d'identifier le sous type virologique (A-G), pour HTLV-1, utile pour les études épidémiologiques (10).

3. Culture virale

Il s'agit de la technique de référence, car elle permet d'isoler le virus, mais n'est pas adaptée aux laboratoires de routine (7).

III. Le contexte de l'infection à HTLV-1 dans le sud-ouest de l'océan indien

Les données épidémiologiques fiables concernant l'infection à HTLV-1 dans le sud-ouest de l'océan indien concernent les Seychelles et l'île de la Réunion. Il s'agit d'ailleurs les seuls territoires de la zone pour lesquels on dispose du statut sérologique HTLV-1 des dons de sang.

A. Les Seychelles

Les Seychelles constituent un archipel de 115 îles, situé au nord de Madagascar et de l'archipel des Comores. Après avoir été une colonie française au XVIIIème siècle, les Seychelles sont devenues un protectorat britannique en 1816, puis un pays indépendant en 1976. On y recense 92 430 habitants (2015) dont 90% résident sur l'île principale, Mahé. La population comprend 65% d'habitants d'origine africaine, 5% d'Indiens, 2-5% de Caucasiens et 2-3% de Chinois (11).



Figure 6 : Situation géographique des Seychelles

Dès 1987, étaient signalés de nombreux cas de paraparésie spastique tropicale aux Seychelles (12). Des études sérologiques en population générale montraient une séroprévalence HTLV-1 élevée, entre 3 et 5% (2). La prévalence était de 3% dans la classe 25-64 ans, et de 9% dans la classe 55-65 ans. Plus récemment, une étude menée entre 2008 et 2013 a montré une prévalence similaire (43 positifs

sur 2800 testés) (11). Au cours des 5 dernières années, ont y été recensés 5 cas de lymphome T et 10-20 cas de paraparésie spastique (11).

B. L'île de la Réunion

La Réunion, située à l'est de Madagascar dans l'archipel des Mascareignes, est peuplée de 843 617 habitants (2015). La population y est beaucoup plus cosmopolite que celle des Seychelles. Elle comprend une variété ethnique importante et un métissage important (Caucasiens/Créoles blancs : 25%, Indiens Malabar : 20%, Indo-pakistanaï : 5%, Chinois : 3%, Africains : 40%, Comoriens : 5%).

Une étude sérologique menée à la Réunion en 1994, a montré une prévalence de l'HTLV-1 très faible, de l'ordre de 0,025% en identifiant 1 don positif sur 3 900 (3). Puis, une étude menée entre 2007 et 2012 a confirmé la très faible prévalence en identifiant 2 cas sur 114 187 donneurs (11). Les deux donneurs infectés étaient originaires d'Afrique, et de Colombie.

De façon sporadique, on retrouve dans la littérature un cas de paraparésie spastique tropicale décrit en 1994 (13). Le virus isolé correspondait à un sous type A - sous groupe transcontinental -, et l'étude phylogénétique suggérait un ancêtre commun entre l'Iran, le Koweït, Israël et la Réunion (14). A notre connaissance, il n'y a pas eu de description clinique de lymphome T à l'île de la Réunion.

IV. Matériels et méthodes

Les infections à HTLV-1 ont été identifiées à partir du registre PMSI du CHU Réunion entre 2000 et 2016. La recherche a été effectuée par les médecins du département d'informatique médicale.

En parallèle, nous avons récupéré les données de l'Etablissement Français du sang sur le dépistage du don du sang entre 2012 et 2016 (Dr Hervé Renard).

Au CHU de La Réunion, le diagnostic sérologique est réalisé sous forme de dépistage (test ELISA), et les sera positifs sont envoyés pour confirmation (Western Blot). La recherche d'ADN proviral, et le génotypage ont été réalisés, lorsque demandés par l'Institut Pasteur (Pr Gessain, Paris).

V. Résultats

Quatre cas d'infection symptomatique, comprenant 2 formes myélopathiques et 2 formes hématologiques ont été diagnostiqués au CHU Réunion entre 2000 et 2016. La requête a mis en évidence 3 autres patients infectés par le virus, mais non symptomatiques. Quatre-vingt cinq pour cent des infections sont survenues chez des femmes (âge moyen : 55 ans). L'âge moyen chez les patients ayant développé des formes symptomatiques était de 61 ans. Ces cas sont rappelés dans le tableau 2.

A. Patients symptomatiques

1. Patient 1

Il s'agit d'une femme de 76 ans, chez laquelle une forme neurologique a été diagnostiquée en 2001. L'examen clinique en 2005 mettait en évidence, une spasticité, un déficit moteur des loges antéro-externes et des psoas ischio-jambiers supérieurs, côté à 3. On notait une hypoesthésie au tiers supérieur des jambes, une aréflexie achilléenne bilatérale, des rotuliens vifs, une pallesthésie abolie aux pieds jusqu'aux genoux avec un syndrome pyramidal des membres inférieurs. Cette patiente a développé une neuromyélopathie progressive, avec une paraplégie définitive en 2008, et des troubles vésicosphinctériens, à type de vessie neurologique. La sérologie HTLV-1 était positive dans le sérum, mais non réalisée dans le LCR. L'origine géographique et le lieu de naissance de la patiente n'ont pas pu être identifiés dans le dossier médical.

2. Patient 2

Il s'agit d'une femme de 60 ans née à la Réunion qui a développé une myélopathie progressive, révélée initialement par une faiblesse des membres inférieurs (1995). L'examen clinique retrouvait un déficit proximal des membres

inférieurs prédominant à droite, un syndrome pyramidal des membres inférieurs, sans déficit sensitif. L'évolution s'est compliquée d'une paraplégie complète et de troubles vésicosphinctériens (vessie neurologique). Une sclérose en plaques avait été éliminée notamment devant l'aspect évolutif de la maladie sans profil de récupération et en raison de l'atteinte strictement médullaire. La myélopathie avait été rattachée à un processus dégénératif, non étiqueté. En 2006, 11 ans après le début de la symptomatologie neurologique, une sérologie HTLV-1 positive, non réalisée initialement a permis de poser le diagnostic de paraparésie spastique tropicale. La recherche d'une synthèse intrathécale d'anticorps anti-HTLV-1 n'a pas été réalisée.

3. Patient 5

Il s'agit d'une femme de 56 ans, née à la Réunion, prise en charge en réanimation en 2010 pour un syndrome hyperéosinophilique ($53\ 000/\text{mm}^3$) avec défaillance multiviscérale sur une atteinte cardiaque, pulmonaire et neurologique. L'enquête étiologique a permis de porter le diagnostic de leucémie à cellules T variant de type chronique devant la présence d'une population lymphoïde T clonale majoritaire avec aberrations de marquage à l'immunophénotypage lymphocytaire sanguin, la détection d'un réarrangement clonal TCR gamma en biologie moléculaire et la présence de cellules sézaryformes au frottis sanguin. Une leucémie à cellules T, induit par l'HTLV-1 a été diagnostiquée, sur une sérologie positive. L'origine myéloïde de l'hyperéosinophilie a été éliminée devant la négativité des transcrits FIP1L1-PDGFR et BCR-ABL et un caryotype médullaire normal.

La PCR HTLV-1 était également positive sur le sang total, et le génotypage a mis en évidence un sous type A. La patiente a été traitée par de la zidovudine (AZT) et de l'interféron. Après une rechute de sa pathologie hématologique, elle a été traitée par un protocole CHOP (cyclophosphamide,

doxorubicine, vincristine et prednisone). La patiente est décédée 3 ans plus tard. Une enquête familiale, a permis de mettre en évidence une infection à HTLV-1 asymptomatique chez la mère âgée de 95 ans, suggérant une transmission au cours de l'allaitement. Les autres membres de la famille ont une sérologie HTLV-1 négative (frères et conjoint).

4. Patient 6

Il s'agit d'un homme de 54 ans, né à la Réunion, consultant en 2015 pour de multiples nodules sous cutanés, et de douleurs au poignet gauche. Le scanner (TDM) retrouvait une lésion ostéolytique du capitatum gauche. La biopsie d'un nodule de cuisse était compatible avec un lymphome T (CD45+ CD3+ CD4+ CD20- CD 30-). La biopsie ostéo-médullaire montrait une infiltration médullaire. Le PET-SCAN montrait des atteintes cutanées, osseuses, associées à des adénopathies médiastinales et abdominales, en faveur d'un lymphome de grade IV. La relecture de l'anatomopathologie au CHU Henri Mondor (APHP) orientait soit vers un lymphome T associé à l'HTLV-1 du fait d'une forte expression du CD25, soit vers un mycosis fongoïde transformé. Le diagnostic de lymphome T induit par l'HTLV-1 a été confirmé par la sérologie et la PCR.

La rémission hématologique a été obtenue, dans les suites d'un protocole CHOEP (cyclophosphamide, doxorubicine, étoposide, vincristine, et prednisone) et d'une autogreffe. Un traitement de consolidation a été introduit, comprenant de la zidovudine, et de l'arsenic. Un projet d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques a été proposé mais refusé par le patient.

B. Patients asymptomatiques

Trois cas d'infection asymptomatique ont été diagnostiqués. Nous n'avons pas identifié de formes frustes, ou d'atteintes inflammatoires liées à l'infection par l'HTLV-1, en particulier pas d'uvéite, d'arthropathies, myopathies. Notons que

deux patientes sont jeunes (20, et 42 ans). Le processus évolutif de la maladie est long et ces patientes peuvent évoluer vers une forme compliquée de la maladie.

1. Patient 3

Il s'agit d'une découverte d'une infection à HTLV-1 chez une patiente de 42 ans née à la Réunion., lors d'une prise en charge d'une pré éclampsie en 2007. On note un antécédent transfusionnel en 1998, sans connaître son statut sérologique HTLV-1 à ce moment la.

La patiente n'a pas développé à ce jour de complications liées à l'infection à HTLV-1.

2. Patient 4

Il s'agit d'une patiente de 20 ans, née à Mayotte présentant une hypodysplasie rénale (néphronophtise juvénile) nécessitant une suppléance par épuration extra-rénale. Une greffe rénale a été réalisée en 2007. Une sérologie HTLV-1 positive a été découverte chez la patiente, lors du bilan pré-greffe, sachant que la patiente n'a jamais été transfusée. La PCR HTLV-1 sur sang total était curieusement négative en 2003 et en 2005, ce qui est possible chez les patients asymptomatiques. Des sérologies « anguillulose » ont été positives en 2003 et négatives en 2006, à interpréter avec précaution en raison de la faible spécificité de ce test. Dans ce contexte, la patiente avait bénéficié d'un traitement par albendazole (5 jours).

La patiente n'a pas développé à ce jour de complications liées à l'infection à HTLV-1. On peut noter que l'immunophénotypage lymphocytaire pré-greffe retrouvait 80% de lymphocytes T exprimant le CD4+ sans activation du CD25, avec une prédominance de TCR alpha beta, témoignant d'une stimulation polyclonale, non liée à l'infection à HTLV-1.

3. Patient 7

Il s'agit d'une patiente de 80 ans, née à la Réunion présentant une gammapathie monoclonale de signification indéterminée, non compliquée. La sérologie HTLV-1 a été réalisée de façon systématique en service d'hématologie.

	Sexe	Age	Lieu de naissance	Année du diagnostic	Forme clinique
1	Femme	76	/	2001	Neurologique
2	Femme	60	Île de la Réunion	2006	Neurologique
3	Femme	42	Île de la Réunion	2006	asymptomatique
4	Femme	20	Mayotte	2007	asymptomatique
5	Femme	56	Île de la Réunion	2010	Lymphome
6	Homme	54	Île de la Réunion	2015	Lymphome
7	Femme	80	Île de la Réunion	2016	asymptomatique

Tableau 2 :Infection à HTLV-1 à la Réunion entre 2000 et 2016

C. Données du dépistage entre 2012 et 2016 (EFS Réunion)

Entre 2012 et 2016, 6 infections à HTLV-1 ont été mises en évidence parmi 126 871 dons de sang à l'EFS Réunion. Parmi les donneurs, 5 étaient nés à La Réunion. Parmi ces 6 dons, 5 concernaient des nouveaux donneurs, et une séroconversion a été identifiée chez un donneur régulier. L'analyse épidémiologique a identifié la transmission sexuelle, comme source de contamination chez les donneurs :

- 2 d'entre eux avec une partenaire d'origine africaine
- 2 autres formaient un couple avec transmission de la femme vers l'homme, sans pouvoir identifier l'origine du virus chez la femme

VI. Discussion

Contrairement aux Seychelles, qui est un cluster de haute prévalence de l'HTLV-1, les infections sont beaucoup plus rares à La Réunion.

A. Difficulté du diagnostic

Le diagnostic des complications de l'infection à HTLV-1, dans les zones où la prévalence est faible peut être difficile, comme suggère l'histoire clinique du patient 2. Le diagnostic de la paraparésie spastique tropicale n'avait pas été envisagé initialement, chez cette patiente qui présentait un déficit neurologique progressif des membres inférieurs et des troubles vésicosphinctériens. Cette observation clinique, suggère d'éliminer systématiquement une infection à HTLV-1, en cas de déficit neurologique progressif, d'origine centrale.

Le diagnostic étiologique d'une leucémie à cellules T peut être également difficile, dans une zone de faible prévalence de l'HTLV-1. L'immunophénotypage CD25+ témoignant de l'activation de lymphocytes T et l'hypercalcémie, peuvent être des arguments en faveur d'une infection par l'HTLV-1 (7). A notre connaissance, il n'y a pas d'observations cliniques rapportées dans la littérature de complications hématologiques de l'infection à HTLV-1 à l'île de la Réunion.

Nous rappelons également la nécessité de confirmer tous les tests de dépistage positifs avec la technique western blot en raison de nombreux faux positifs.

B. Association morbide avec l'anguillulose

Il existe une association entre l'infection à HTLV-1, et la survenue d'anguillulose (1). En particulier l'HTLV-1 facilite la prolifération du parasite, favorise l'hyperinfestation, et l'anguillulose maligne disséminée (9).

Cette parasitose digestive est en diminution, mais toujours endémique aux Seychelles, et à la Réunion (11). Dès la découverte d'une infection à HTLV-1, même asymptomatique, la recherche de *Strongyloides stercoralis* dans les selles doit être systématique. Il s'agit d'une recherche spécifique d'enrichissement, basée sur les propriétés d'hygrotropisme et de thermotropisme du nématode (test de Baermann). La sérologie anguillulose est délicate d'interprétation, notamment en raison des nombreuses réactions croisées avec d'autres nématodes (faible spécificité). Toute sérologie positive devrait conduire à la réalisation d'un test de Baermann. A l'inverse la découverte de *S. stercoralis* dans les selles d'un patient, en particulier chez les sujets immunodéprimés, doit conduire à la recherche d'une infection à HTLV-1.

Toute recherche positive d'anguillulose doit conduire à un déparasitage systématique. Le traitement recommandé en première intention est l'ivermectine (200 µg/kg), avec une restriction d'usage chez les enfants de moins de 15 kg.

C. Histoire du peuplement

Les Mascareignes, et les Seychelles ont la particularité et le point commun de ne pas présenter de peuplement autochtone dans leur histoire, et d'avoir été une destination pour la traite des esclaves. Le peuplement est récent, et remonte au XVII^{ème} siècle. Les esclaves provenaient en grande majorité d'Afrique de l'est, et de Madagascar. On note une traite dans une moindre mesure d'Afrique de l'ouest, d'Inde, et de Malaisie.

L'Afrique de l'est n'est pas vraiment une zone d'endémie de l'HTLV-1, contrairement à l'Afrique de l'ouest, et l'Afrique centrale (10). Peu d'études sérologiques ont été réalisées en Afrique de l'est et la prévalence de l'HTLV-1 serait plus élevée au Mozambique, jusqu'à 2,3% sur certains territoires (15), où des cas de paraparésie spastique tropicale ont été décrits. Le génotype A cosmopolite y est représenté (16).

Aux Seychelles, lors de l'abolition de l'esclavage en 1835, on notait la présence de 6600 esclaves expatriés, principalement des territoires africains (Mozambique), sur un total de 7500 habitants (11). La population s'est enrichie par la suite d'esclaves affranchis libérés par la Royal Navy. Les descendants de ces esclaves représenteraient aujourd'hui la majorité (65%) de la population actuelle. Le métissage entre les différents groupes ethniques est plus faible qu'à l'île de la Réunion, et la population y est 10 fois moins importante.

La présence d'un foyer de forte prévalence de l'HTLV aux Seychelles pourrait donc s'expliquer par l'histoire du peuplement. Il est admis que cette prévalence pourrait être liée à la répartition ethnique insulaire, et un effet fondateur avec persistance d'une forte transmission virale. Les flux migratoires, liés à la traite des esclaves et à la ségrégation ethnique ont donc pu participer à la génération de foyers d'endémie à HTLV-1. A l'inverse, l'histoire du peuplement de l'île de la Réunion, est la résultante d'un brassage beaucoup plus important, pouvant expliquer la prévalence plus faible de l'HTLV.

On pourrait se poser la question de la phylogénie entre les isolats d'HTLV-1 des Seychelles et ceux de l'île de la Réunion. Nous n'avons pas trouvé d'étude génotypique des isolats des Seychelles. Le génotype A cosmopolite a été identifié à l'île de la Réunion suggérant une introduction récente du virus (3). Par ailleurs, une étude phylogénétique suggérait une origine commune avec l'Iran, le Koweït et Israël (14).

VII. Conclusion

Les infections à HTLV-1 semblent rares dans les îles du sud-ouest de l'océan indien, hormis un foyer de forte prévalence aux Seychelles. Ce rapport confirme la faible prévalence de l'HTLV-1 à l'île de la Réunion, et montre la présence de formes symptomatiques. Jusqu'à présent, les lymphomes/leucémies à cellules T induites par l'HTLV-1 n'avaient pas été rapportés à l'île de la Réunion. Le diagnostic est d'autant plus difficile dans les zones de faible prévalence.

Peu de données sont disponibles dans les autres pays de l'océan indien : Madagascar, Maurice, Comores. Une seule étude a été réalisée en 1985 à Madagascar, chez 198 donneurs de sang (17), montrant l'absence d'infection à HTLV-1 dans cette cohorte. L'histoire clinique de la patiente 4 d'origine mahoraise, suggère l'existence d'infection à HTLV-1 à Mayotte. Dans la littérature, il n'y a quasiment pas de description de formes symptomatiques dans ces régions. On retrouve par exemple la description clinique d'une paraparésie spastique tropicale chez un homme de 56 ans, ayant contracté l'infection à HTLV-1 durant son séjour dans le sud ouest de l'océan indien (11). Il aurait vécu 14 ans aux Comores, 6 mois à Madagascar, et 8 ans à Mayotte, laissant présager de la circulation du virus dans ces régions.

Devant l'existence de présentations cliniques frustrées/ atypiques (uvéïte, dermatite), il est possible de sous diagnostiquer les complications de l'infection à HTLV-1, et il serait intéressant de mener des études sérologiques en population générale dans les autres îles de l'océan indien.

VIII. Bibliographie

1. Gonçalves DU, Proietti FA, Ribas JG, Araújo MG, Pinheiro SR, Guedes AC, et al. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(3):577-89.
2. Lavanchy D, Bovet P, Hollanda J, Shamlaye CF, Burczak JD, Lee H. High seroprevalence of HTLV-I in the Seychelles. *Lancet.* 1991;337(8735):248-9.
3. Mahieux R, Gessain A, Truffert A, Vitrac D, Hubert A, Dandelot J, et al. Seroepidemiology, viral isolation, and molecular characterization of human T cell leukemia/lymphoma virus type I from La Réunion Island, Indian Ocean. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1994;10(6):745-52.
4. Laperche S, Pillonel J. [Relevance of safety measures to avoid HTLV transmission by transfusion in 2014]. *Transfus Clin Biol.* 2014;21(4-5):167-72.
5. Manns A, Blattner WA. The epidemiology of the human T-cell lymphotropic virus type I and type II: etiologic role in human disease. *Transfusion.* 1991;31(1):67-75.
6. Mahieux R, Gessain A. The human HTLV-3 and HTLV-4 retroviruses: new members of the HTLV family. *Pathol Biol (Paris).* 2009;57(2):161-6.
7. 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.
8. Cooper SA, van der Loeff MS, Taylor GP. The neurology of HTLV-1 infection. *Pract Neurol.* 2009;9(1):16-26.
9. Pays JF. [Combined infection with HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*]. *Bull Soc Pathol Exot.* 2011;104(3):188-99.
10. Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol.* 2012;3:388.
11. Aubry P, Bovet P, Vitrac D, Schooneman F, Hollanda J, Malvy D, et al. HTLV-I infection in the South West Indian Ocean islands, particularly in La Réunion and the Seychelles. *Bull Soc Pathol Exot.* 2013;106(4):248-53.
12. Román GC, Schoenberg BS, Madden DL, Sever JL, Hugon J, Ludolph A, et al. Human T-lymphotropic virus type I antibodies in the serum of patients with tropical spastic paraparesis in the Seychelles. *Arch Neurol.* 1987;44(6):605-7.
13. Cnudde F, Gessain A, Dandelot JB, Carlier P, Julvez J, Andriambao PS, et al. HTLV-I in neurological patients from some Indian Ocean islands. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1991;4(7):734-5.

14. Voevodin A, al-Mufti S, Farah S, Khan R, Miura T. Molecular characterization of human T-lymphotropic virus, type 1 (HTLV-1) found in Kuwait: close similarity with HTLV-1 isolates originating from Mashhad, Iran. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1995;11(10):1255-9.
15. Caterino-de-Araujo A, Magri MC, Costa EA, Manuel RC. Prevalence of human T-cell lymphotropic virus (HTLV-1/2) in individuals from public health centers in Mozambique. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010;26(5):559-61.
16. Vicente AC, Gudo ES, Iñiguez AM, Otsuki K, Bhatt N, Abreu CM, et al. Genetic characterization of human T-cell lymphotropic virus type 1 in Mozambique: transcontinental lineages drive the HTLV-1 endemic. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(4):e1038.
17. Larouze B, Schaffar-Deshayes L, Blesonski S, Gaudebout C, Afoutou JM, Couillin P, et al. Antibodies to HTLV-I p24 in African and Portuguese populations. *Cancer Res*. 1985;45(9 Suppl):4630s-2s.