

Année: 2021

Thèse N°: 84

LES INFECTIONS A HTLV : DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE ET PRISE EN CHARGE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Khaoula LAAYOUNI

Née le 03 Mars 1993 à Fès

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Rétrovirus; HTLV; Leucémie à cellules T de l'adulte;
Paraparésie spastique tropicale

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Madame Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

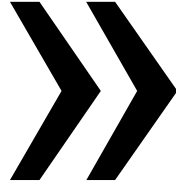
Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge



اقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ {1} خَلَقَ الْإِنْسَانَ
مِنْ عَلَقٍ {2} اقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ {3}
الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ {4} عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ {5}

سورة العلق الآيات من 1 إلى 5.





UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines
Professeur Brahim LEKEHAL
Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Toufiq DAKKA
Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Younes RAHALI
Secrétaire Général
Mr. Mohamed KARRA

* *Enseignants Militaires*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique___

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

* *Enseignants Militaires*

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

EMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

* Enseignants Militaires

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

* Enseignants Militaires

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouada
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie
Pédiatrie

Directeur Hôp. Al Ayachi Salé

* Enseignants Militaires

Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. Directeur Hôpital Ibn Sina

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale

* Enseignants Militaires

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nouridine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie

* Enseignants Militaires

Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir

Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne *Directeur ERSSM*
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice

* Enseignants Militaires

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSghir Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale

* Enseignants Militaires

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

* Enseignants Militaires

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

* Enseignants Militaires

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie

* Enseignants Militaires

Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdoline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUEH Saad *	Anesthésie-réanimation

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

* Enseignants Militaires

Dédicaces



Je dédie ce travail à :

Ma très chère mère LAMGHOVACH Zineb

A celle qui m'a donné la vie

A celle à qui je dois le meilleur de moi-même.

*A celle qui étais toujours à mes côtés pour me soutenir
dans les moments les plus difficiles et m'encourager avec ses prières.*

*A toi maman, je dédie ce travail en témoignage de mon respect,
mon amour et ma profonde gratitude,
et j'espère que tu sois fière de moi...*

JE T'AIME MAMATI!

A mes petits chers frères : Karim et Omar

*Aucun mot ne saurait exprimer l'étendu des sentiments
que j'éprouve pour vous.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage
de toute mon affection.*

*Qu'ALLAH vous accorde mes chers, santé,
réussite et prospérité.*

A la mémoire de mon grand-père maternel :

*Je suis sûre que tu suis mes pas et mes décisions,
et que tu es fier de moi. Me voilà enfin médecin, comme tu le voulais !
Que ce travail soit le témoignage de mon amour et mes pensées
indéfectibles, que Dieu te gratifie de sa miséricorde !*

A ma grand-mère maternelle :

*Pour ton amour, tes conseils prodigieux et toutes les valeurs
humaines que tu m'as inculqué, je te dédie cet accomplissement
et j'espère que Dieu le tout puissant te donne
une longue vie à nos côtés.
Je t'aime beaucoup MEMA !*

A mon oncle Rachid et ma tante Nezha :

*Je vous suis reconnaissante pour tout votre aide !
Que dieu vous protège et vous comble de bonheur,
de santé et de succès.*

A mon cher ami, ZARKI Badr

*Perdue dans un chemin obscur, tu as apparu de nulle part,
telle une lueur d'espoir.*

*Grâce à toi j'ai appris à ne jamais abandonner et
à se relever à chaque fois.*

MERCI pour ta présence à mes côtés, merci pour tout !

A mes amis et collègues :

Dr. QARCH Ismail et Dr. TITA Sara

*Aucun mot ne saura décrire l'impact de votre présence
dans ma vie, je remercie dieu de vous avoir mis
dans mon chemin et je vous remercie pour tous
les bons moments passés ensemble, et tous vos conseils.*

*A mes amis proches : KASSIMI Rachid, EL OMRI Sofia, FARISSI
sara et BENZEKRI meryem*

*Je vous dédie cet accomplissement et j'espère que votre
vie soit pleine de réussite et de bonheur.*

Que dieu vous préserve et bénisse notre amitié.

JE VOUS AIME !

*A toute personne qui a contribué de loin ou de près à l'élaboration de ce
modeste travail.*



Remerciements



A DIEU

*Le tout miséricordieux, le tout puissant,
qui m'a toujours accordé sa grâce et sa clémence.*

*A notre Professeur et Président de jury
Monsieur le Professeur MIMOUN ZOUHDI*

*Nous sommes très honorés par votre acceptation
de présider notre jury de ce travail.*

*Nous nous inclinons avec un grand respect devant
votre compétence et vos qualités humaines et professionnelles.*

*Veillez agréer, cher maitre dans ce travail,
l'expression de notre haute considération,
ainsi que notre profonde gratitude.*

*A notre Professeur et Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur YASSINE SEKHSOKH*

*Vous m'avez fait un énorme honneur d'accepter
d'être le rapporteur de ce travail.*

*Tous mes remerciements à vous, mon cher professeur
pour votre bonté, votre disponibilité malgré vos obligations
professionnelles et familiales, et surtout vos conseils
qui m'ont été extrêmement utiles pour la réalisation de ce travail.*

*Veillez accepter, très cher maître, l'expression
de ma profonde gratitude et de mon grand respect.*

MERCI !

*A notre Professeur et Juge de thèse
Monsieur le Professeur AHMED GAOUZI*

*L'honneur que vous me faites mon cher professeur
en acceptant d'accepter d'être parmi les membres du jury
de thèse est immense.*

*Recevez cher professeur, dans ce travail, l'expression de
notre estime et nos remerciements les plus sincères.*

*A notre Professeur et Juge de thèse
Madame le Professeur MARIAMA CHADLI*

*Votre présence parmi les membres du jury de thèse
est un grand honore pour nous.*

*Croyez cher maitre en notre profonde gratitude
et notre grand respect qu'on vous apporte.*

*Recevez cher professeur, dans ce travail, l'expression de
notre estime et nos remerciements les plus sincères.*

*A notre Professeur et Juge de thèse
Madame le Professeur SAIDA TELLAL*

*Vous me faites un immense honneur, cher Maître
en acceptant de juger mon travail.*

*Recevez cher professeur, dans ce travail, l'expression de
notre estime et nos remerciements les plus sincères.*



Liste des abréviations

Ac : Anticorps

ADN : Acide Désoxyribonucléique

APP : ATL Prevention Program

ARN : Acide Ribonucléique

ATLL : Adult T-cell Leukemia/Lymphoma

BHE : Barrière hémato-encéphalique

BLV : Bovine Leukemia Virus

CCR4 : CC chemokine Receptor 4

EBV : Epstein-Barr Virus

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

GLUT-1 : Glucose Transporter 1

HAID : HTLV-1-Associated Infective Dermatitis

HBZ : HTLV-1 bZIP factor

HLA : Human Leukocyte Antigen

HTLV : Human T-cell Leukemia Virus

HSPG : Heparan Sulfate Proteoglycans

HIV : Human Immunodeficiency Virus

ICAM-1 : Intercellular Adhesion Molecule 1

ICTV : International Committee on Taxonomy of Viruses

IFD : immunofluorescence directe

IFN : Interferon

IL-2 : Interleukine 2

INNO-LIA : Innogenetics Line Immunoassay

LAMP : Loop-Mediated Isothermal Amplification

LFA-1 : Lymphocyte function-associated antigen 1

LTR : Long Terminal Repeat

MTOC : Microtubule-Organizing Center

NK : Natural Killer

NRP-1 : Neuropilin-1

ORF : Open Reading Frame

PCR : Polymerase Chain Reaction

PTLV : Primate T-cell Lymphotropic Virus

RT-qPCR : Reverse Transcription quantitative Polymerase Chain Reaction

RSV : Rous Sarcoma Virus

STLV : Simian T-cell Lymphotropic Virus

SU : Surface Unit

TM : Transmembrane unit

TSP/HAM : Tropical Spastic Paraparesis/HTLV-1-Associated Myelopathy

VLP : Virus-Like Particles

WB : Western Blot



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Classification des rétrovirus selon l'analyse du gène pol	10
Figure 2: Arbre phylogénétique des virus PTLV	11
Figure 3: Première caractérisation des particules virales HTLV-1 en microscopie électronique[19].	14
Figure 4: Analyse morphologique de VLP HTLV-1 observées en microscopie cryo-électronique[21]. Barres d'échelle = 100 nm	16
Figure 5: Représentation schématique de la structure de la particule virale HTLV-1	17
Figure 6: Analyse morphologique des particules HTLV de type 1 déterminées par la cryo-microscopie électronique	18
Figure 7: Représentation schématique d'un brin d'ARN simple de l'HTLV-1	19
Figure 8: Organisation génétique du virus HTLV-1	20
Figure 9: Comparaison de l'organisation génomique entre l'HTLV-1 et l'HTLV-2	22
Figure 10: Trois principaux modes de transmission de l'HTLV	24
Figure 11: Répartition géographique mondiale des virus HTLV	26
Figure 12: Cycle répliatif rétroviral	29
Figure 13: la synapse virologique chez les virus HTLV	35
Figure 14: Représentation schématique de la synapse virologique induite par l'HTLV et ses différentes composantes	35
Figure 15: Cellules leucémiques typiques en fleur	43
Figure 16: Les amorces de boucle utilisées dans la technique LAMP	52
Figure 17: Etapes de la méthode d'amplification isotherme a boucles (LAMP)	54
Figure 18: Stratégies thérapeutiques de différentes formes cliniques de l'ATLL de l'adulte liées au virus HTLV-1	57

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: les cellules cibles et les récepteurs cellulaires des virus HTLV.....	30
Tableau II: Maladies associées à l'HTLV DE TYPE 1	40
Tableau III: Formes cliniques d'ATLL et leurs caractéristiques	41
Tableau IV: Critères diagnostiques de TSP/HAM de Belem (2003)	46
Tableau V: Comparaison entre les deux techniques d'amplification, RT-PCR et LAMP.....	54



Sommaire

INTRODUCTION GENERALE	1
I. HISTORIQUE :	Erreur ! Signet non défini.
II. CLASSIFICATION ET PHYLOGENIE DES VIRUS HTLV	9
III. EPIDEMIOLOGIE :	Erreur ! Signet non défini.
1: Agent pathogène :	14
1.1 : Structure :	14
1.2 : Morphologie du virus :	15
1.3 : Génome des virus HTLV :	19
1.3.1. L'organisation génomique du virus HTLV-1 :	19
1.3.2. Comparaison du génome des virus HTLV-1 et HTLV-2 :	22
1.3.3. Rôle des protéines Tax et Rex dans la pathogenèse virale :	23
2. Modes de transmission des virus HTLV :	24
2.1 : Transmission verticale (de la mère à l'enfant) :	25
2.2 : Transmission sexuelle :	25
2.3 : Transmission sanguine :	25
2.4 : autres :	26
3. Répartition géographique des virus HTLV dans le monde :	26
IV. PHYSIOPATHOLOGIE :	Erreur ! Signet non défini.
1. Cycle de réplication rétroviral	29
2. Les cellules cibles du virus :	32
3. Stratégies d'échappement du virus au système immunitaire	34
3.1. La transmission cellule à cellule des virus HTLV	34
3.2. La multiplication clonale à la phase chronique	36
3.3. La répression de l'expression virale	37
V. MANIFESTATIONS CLINIQUES	Erreur ! Signet non défini.
1. Les pathologies liées à l'infection par HTLV-1	40

1.1. Leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte (ATLL).....	41
1.2. Paraparésie spastique tropicale/myélopathie associée à HTLV-1 (TSP/HAM).....	45
1.3. Autres pathologies liées à l'HTLV-1.....	46
2. Les Pathologies Liés à L'infection Par HTLV-2.....	47
VI. MOYENS DIAGNOSTIQUES DE L'INFECTION PAR L'HTLV	
Erreur ! Signet non défini.	
1. Diagnostic sérologique.....	49
1.1 Test de dépistage : ELISA	49
1.2 Test de confirmation :.....	50
1.2.1 Test Western Blot :	50
1.2.2 Test immunoenzymatique « INNO-LIA »	50
2. Détection directe des virus HTLV-1 et HTLV-2 :.....	50
2.1 Technique d'amplification par PCR :.....	51
2.2 Technique d'amplification isotherme à boucles ou LAMP :	51
2.3 Culture virale	54
VII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES PATHOLOGIES ASSOCIEES A L'INFECTION PAR L'HTLVErreur ! Signet non défini.	
1. Traitement de l'ATLL :.....	57
2. Traitement de la TSP/HAM :.....	58
2. Traitement des uvéites antérieures :.....	61
3. Traitement des dermatites causées par HTLV-1.....	61
VIII. EVOLUTION ET COMPLICATIONSErreur ! Signet non défini.	
IX. PREVENTION	
CONCLUSION.....	68
RESUMES.....	70

BIBLIOGRAPHIE	74
----------------------------	----



INTRODUCTION GENERALE

Les virus sont des agents infectieux complexes, qui ont développé des mécanismes leur permettant de s'adapter à leur hôte et d'induire des pathologies graves voire mortelles.

Ils ont été identifiés comme étant des agents responsables de cancers depuis longtemps[1], mais en raison de la faible proportion des personnes avec des cancers d'origine virale, le lien de causalité peut-être difficile à prouver.

Ce n'est qu'au XXème siècle que les premières études ont démontré la relation entre les infections virales et les cancers. En 1911, Peyton Rous découvrit le premier virus oncogène, qui est responsable de cancers chez le poulet, qui est le virus du Sarcome de Rous (RSV)[2]. D'autres virus oncogènes chez l'homme ont été identifiés par la suite, le premier a été découvert en 1965 par l'équipe de T. Epstein et d'Y. Barr, et décrit comme étant responsable du développement de lymphomes de Burkitt, c'est le virus d'Epstein-Barr (EBV) [3]. Ces découvertes majeures ont marqué un véritable tournant dans l'approfondissement du lien de causalité entre les virus et les cancers.

En 1980, l'équipe de Robert Gallo découvrit le premier oncorétrovirus chez l'homme, aux Etats-Unis, Le virus T Lymphotrope Humain (HTLV, Human T-Lymphotropic Virus).

Depuis, 4 types ont été identifiés, mais deux seulement qui sont fréquents : HTLV-1 et HTLV-2.

L'HTLV de type 1 a été isolé dans des cultures de lymphocytes T chez un malade atteint d'un lymphome T cutané. L'infection par ce virus est responsable principalement de la leucémie / lymphome T de l'adulte [Adult T cell

Lymphoma/Leukemia (ATLL)], ainsi de la paraparésie spastique tropicale/ myélopathie associée à HTLV-1 [TSP/ HAM].

Un autre rétrovirus fut isolé en 1982, dans le même laboratoire, appelé l'HTLV-2.

IL possède une séquence proche de l'HTLV-1, mais différent par certains aspects épidémiologiques et pathogéniques. Il est parfois associé à des neuromyélopathies ressemblant à des TSP/HAM, par contre l'HTLV-2 n'est pas un virus leucémogène et très rare.

Les virus HTLV-3 et HTLV-4 ont été découverts en 2005, chez des chasseurs camerounais.

L'HTLV-3 présente une homologie nucléotidique avec l'HTLV-1 et -2 de respectivement 60 et 62 %. A l'inverse des autres deltarétrovirus, l'HTLV-4 n'a pas de similaire simien associé. Les rôles pathologiques de ces deux derniers virus restent toujours méconnus du fait que le nombre des patients atteints est très restreint.

L'infection par HTLV a ses propres caractéristiques épidémiologiques et géographiques. Le virus n'est pas omniprésent puisqu'il existe des régions de forte endémie, comme le sud du Japon, l'Amérique centrale et du sud, l'Afrique intertropicale, la région Caraïbe et ses alentours, certaines zones de Mélanésie et de l'Australie, avec un taux de séroprévalence qui dépasse 2% dans la population adulte.

La détection et la prévention de l'infection par l'HTLV-1 représentent un véritable enjeu de la santé publique, dans les régions de forte endémie, puisque

dans ces régions, 0,5 à 50% des sujets ont des anticorps spécifiques contre les antigènes viraux d'HTLV-1 [4].

L'objectif de ce travail est de mieux comprendre les infections à HTLV, et plus spécifiquement l'HTLV de type 1, vu sa fréquence et la gravité des pathologies qu'il induit, afin de pouvoir prévenir et limiter la propagation du virus dans le monde.



I. HISTORIQUE

En 1977, Kiyoshi Takatsuki et ses collègues ont découvert une leucémie à cellules T variable chez des adultes japonais avec des propriétés spécifiques qui justifiait la classification de la maladie comme un syndrome isolé appelé leucémie à cellules T de l'adulte[5]. Rappelant le lymphome de Burkitt, l'ATLL a montré une répartition géographique distincte au Japon, la plupart des cas étant regroupés sur les îles méridionales de Kyushu, d'Okinawa et sur l'île septentrionale de Hokkaido, avec seulement des cas sporadiques trouvés dans des villages côtiers le long de la plus grande île de Honshu. Ces observations évoquaient la possibilité d'un agent infectieux responsable de l'ATLL.

Dans les années 1970, plusieurs tentatives pour identifier un rétrovirus humain avaient échoué, malgré la réussite de l'isolement de nombreux rétrovirus animaux.

Pourtant, R. Gallo a concentré sa quête sur les rétrovirus humains dans la leucémie humaine et en 1980, son équipe a finalement réussi à identifier l'agent en détectant une activité de la transcriptase inverse rétrovirale et en visualisant par la suite les particules virales dans des cellules de lymphome T humain en culture [6]. L'agent s'est révélé immunologiquement distinct de tous les autres virus connus. Ainsi, Gallo avait découvert le premier rétrovirus humain, appelé HTLV de type 1. À l'époque, on ne savait pas si HTLV-1 jouait réellement un rôle dans la leucémie. En 1981, Yorio Hinuma, Kinya Nagata, Isao Miyoshi et leurs collègues ont abordé ce point lorsqu'ils ont visualisé des particules rétrovirales identiques au HTLV-1 produites par une lignée cellulaire de leucémie chez des patients atteints d'ATLL[7]. Ces chercheurs ont lié le HTLV-

1 à l'ATLL en montrant que les patients atteints, mais pas les individus témoins, produisaient des anticorps qui reconnaissaient spécifiquement les antigènes exprimés dans les cellules T humaines infectées par le HTLV-1. Ces découvertes marquantes suggèrent un lien de causalité entre l'HTLV-1 et l'ATLL. Au cours des prochaines années, les preuves à l'appui de l'association du HTLV-1 avec l'ATLL se sont rapidement accumulées[8]. Tout d'abord, la répartition géographique de l'ATLL au Japon correspondait à celle des infections à HTLV-1, et de nouveaux cas d'infection à HTLV-1 découverts le long des régions côtières de l'Afrique centrale, et moins fréquemment dans le bassin des Caraïbes et en Papouasie-Nouvelle-Guinée, étaient également liés à ATLL. Ensuite, pratiquement tous les patients atteints d'ATLL avaient subi une infection au HTLV-1, et presque toutes les cellules leucémiques cultivées à partir de ces patients possédaient l'ADN proviral de HTLV-1.

Enfin, le virus de la leucémie bovine et le virus de la leucémie à cellules T simiennes 1, sont des rétrovirus étroitement apparentés au HTLV-1, et ont provoqué une leucémie chez leurs hôtes animaux respectifs. Ces résultats d'études épidémiologiques et moléculaires impliquaient massivement le HTLV-1 comme agent étiologique de l'ATLL.

En 1984, l'HTLV-1 a été rapporté comme associé à la Paraparésie Spastique Tropicale dite (TSP)[9], et la même maladie a été rapportée au Japon comme myélopathie associée au virus HTLV-1 dite (HAM) (HTLV-1-Associated Myelopathy)[10]. Les deux maladies ont été classées sous le même nom de TSP/HAM.

Deux ans plus tard, l'HTLV-2 a été découvert dans des lignées cellulaires établies à partir de patients atteints de leucémie à tricholeucocytes variante[11]. Une infection avec ce virus a été découverte également dans la population amérindienne native de l'Amérique du Nord, du Sud et Centrale ; mais aussi chez des populations d'Afrique Centrale et de l'Ouest, ainsi que chez les toxicomanes aux États-Unis et en Europe. L'HTLV-2 n'est pas associé aux cancers, par contre il est lié à des cas de lymphocytoses et des maladies neurologiques comme TSP/HAM.

En plus des virus HTLV-1 et 2, deux autres virus HTLV-3 et 4 ont été isolés récemment, au Cameroun également. Il existe très peu de cas de patients atteints de ces deux virus, et de ce fait, leurs rôles pathologiques restent peu définis.



*II. CLASSIFICATION ET
PHYLOGENIE DES VIRUS HTLV*

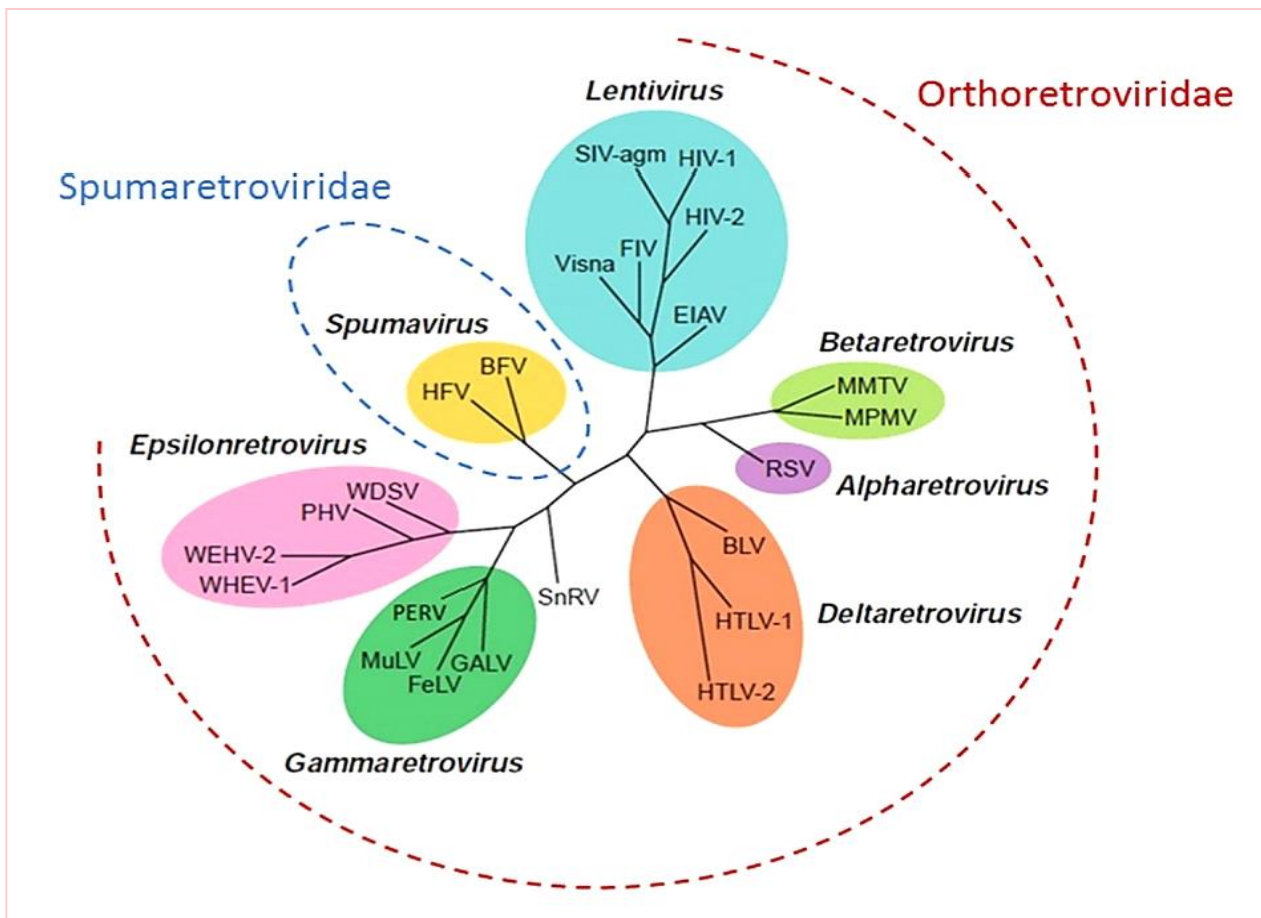


Figure 1 : Classification des rétrovirus selon l'analyse du gène pol[12]

D'après la classification du comité international de Taxonomie des virus (ICTV) établie chaque année, et qui est basée sur l'analyse phylogénétique des régions conservées du gène pol, l'HTLV appartient à :

La famille : Retroviridae,

La sous-famille : Orthoretrovirinae.

Cette dernière, contient six genres, parmi lesquels les deltarétrovirus (Figure 1).

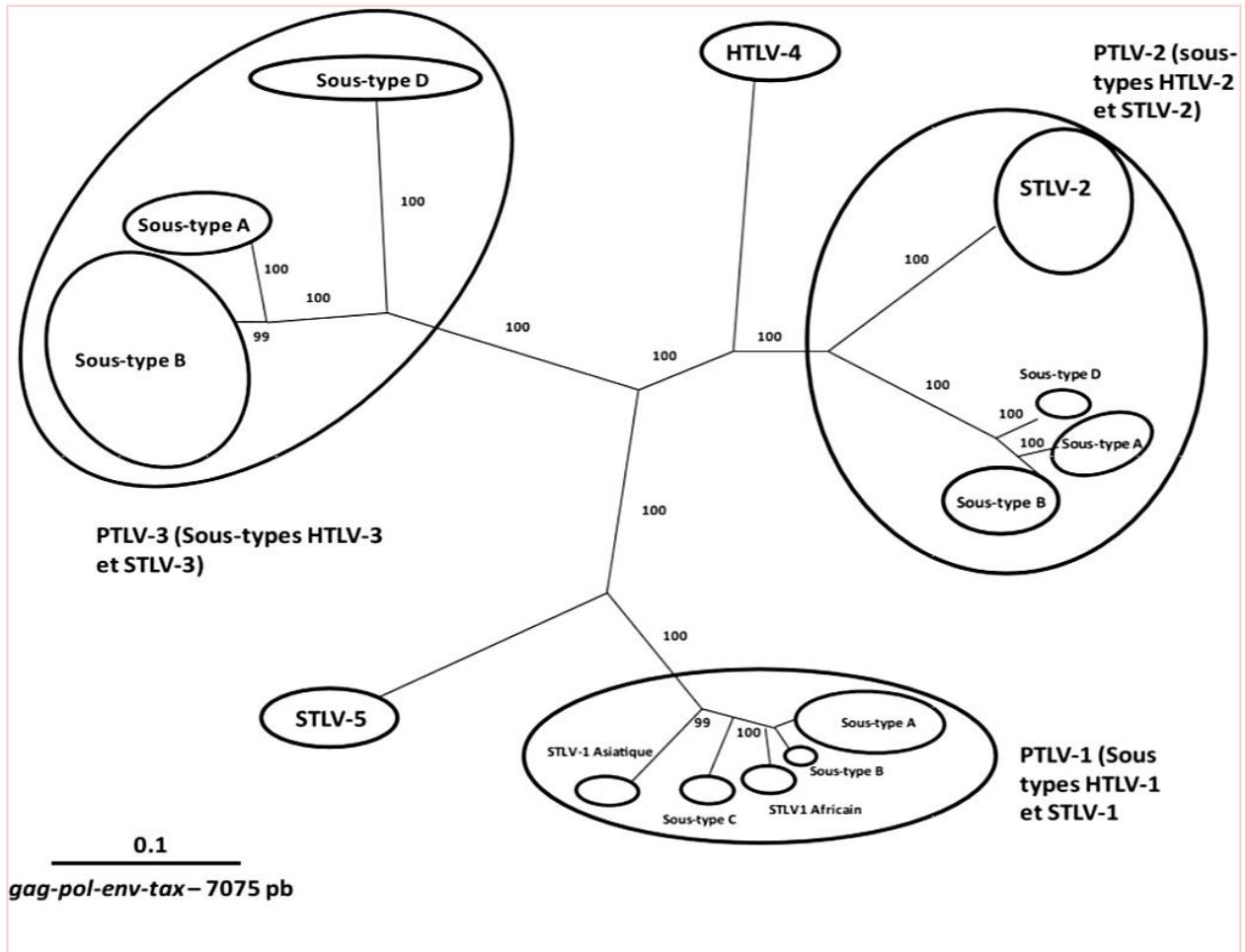


Figure 2: Arbre phylogénétique des virus PTLV[13]

Ce n'est qu'en 1998 que les virus HTLV ont été classés parmi les Deltarétrovirus. Ce groupe contient également les virus T lymphotropes simiens (STLV), ainsi que le virus de la leucémie bovine (BLV). Tous ces virus ont une organisation génomique similaire, avec une région pX typique en 3' codant pour la protéine Tax, ce qui explique leur regroupement dans un même genre[14].

Du fait de la similitude entre les séquences répétées terminales (LTR) des virus HTLV-1 et STLV, qui dépasse 90%, ces deux virus ont été rassemblés sous un seul groupe appelé, le virus T lymphotropes des primates (PTLV, Primate T-cell Lymphotropic Virus)[15].

Les PTLV-1 regroupent les virus HTLV-1 et STLV-1 (**Figure 2**)[16], qui présentent une quasi-identité, selon l'analyse de leurs séquences de la protéine de l'enveloppe gp21, affirmant l'origine simienne du HTLV-1, à partir de la transmission sang contenant des lymphocytes infectés par le virus STLV-1 des singes aux hommes[17]

Le groupe des PTLV-2, correspond aux virus HTLV-2 et les STLV-2 (**FIGURE 2**). La ressemblance génomique entre l'HTLV-2 et le STLV-2 n'est que d'environ 75%, et sont moins pathogènes que les PTLV-1.

Les PTLV-3 représentent une homologie de 60 à 68% avec les PTLV-1 et PTLV-2. Ils associent les virus HTLV-3 et STLV-3, vu la similarité de leurs génomes qui est de l'ordre de 99%.

Enfin, en ce qui concerne le groupe des PTLV-4, qui est constitué uniquement du virus HTLV-4, a été identifié en 2005 chez un chasseur camerounais. Sa séquence présente 60 à 71% d'homologies avec celles des HTLV-1, HTLV-2 ou HTLV-3[18].



III. EPIDEMIOLOGIE

1 : Agent pathogène :

1.1 : Structure :

Les premières images de microscopie électronique du virion HTLV de type 1 ont été publiées par l'équipe d'Isao Miyoshi[19] (**Figure 3**). Ensuite, la morphologie générale du virion a été rapidement caractérisée, ce qui a permis de classer le HTLV-1. Il est de forme sphérique, correspondant à un rétrovirus de type C.

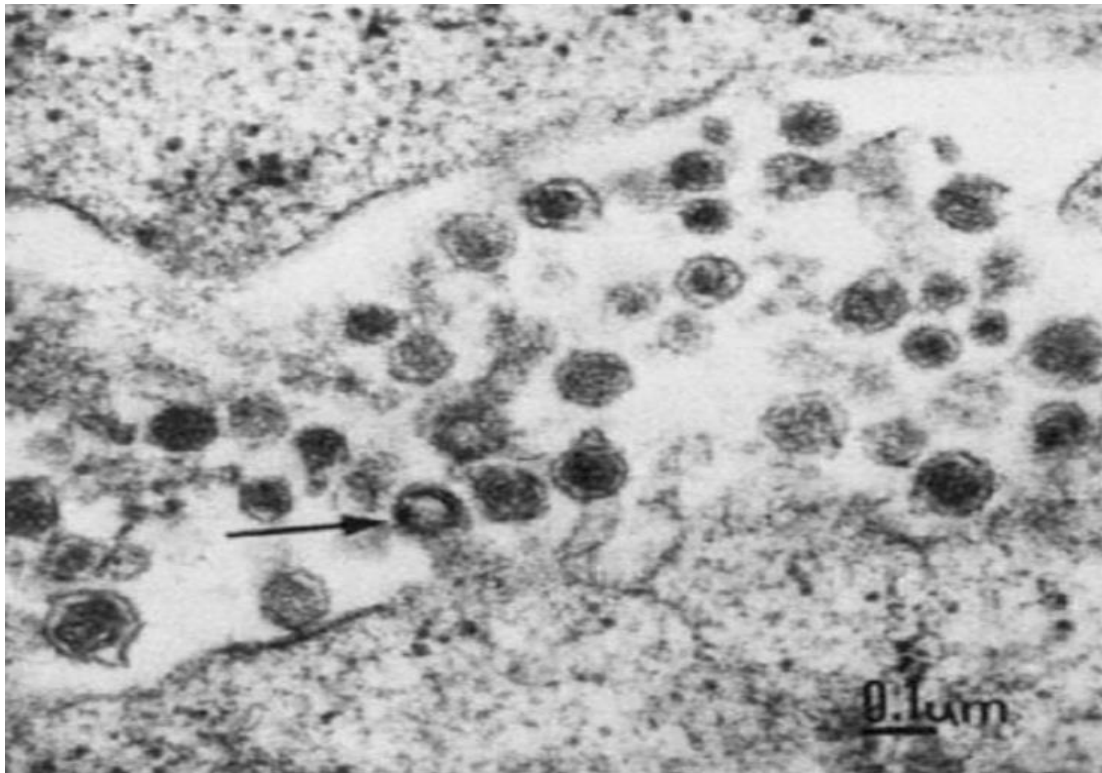


Figure 3: Première caractérisation des particules virales HTLV-1 en microscopie électronique[19].

1.2 : Morphologie du virus :

Le diamètre des virions a été estimé à environ 95nm en moyenne, grâce à visualisation du virus au microscope électronique [20], avec une large marge de variations. Par ailleurs, la taille de ces particules a été déterminé avec plus de précisions avec le développement de la microscopie Cryo-électronique (CET), qui varie entre entre 30 et 237nm[21] (**Figure 4**).

La structure moléculaire ainsi que la composition générale des virions HTLV-1 a été déterminé avec précisions grâce à ces nouvelles techniques (**Figure 5**). Le virion possède une capsid de forme icosaédrique, constituée de protéines (CA ou p24), qui protège deux molécules d'acide ribonucléique (ARN) monocaténaire de polarité positive, associées aux protéines p15 ou NC qui constituent la nucléocapside, et aux enzymes virales : la transcriptase inverse (RT), la protéase (Pro) et l'intégrase (IN)[20].

Une étude a été réalisée récemment en 2015, a montré que la majorité des particules HTLV-1 observées en Cryo-microscopie électronique n'ont pas de capsides entières ou absentes, ce qui constitue probablement un facteur de virulence[22] (**Figure 6**).

D'après ces études, le virion est entouré par une enveloppe faite d'une bicouche lipidique d'origine cellulaire, incluant des glycoprotéines virales composées d'une sous-unité de surface, appelée gp46, et une autre transmembranaire, la gp21[23]. En outre, une couche de protéines de matrice (MA ou p19) est liée à l'enveloppe sur sa face interne [20], ce qui constitue un véritable lien entre l'enveloppe et la capsid.

Récemment, une étude a montré que le virion possède également un ARN de transfert d'origine cellulaire et spécifique de la proline[24].

L'étude morphologique des virions a permis de mieux comprendre les différents mécanismes impliqués dans la transmission, ainsi que l'infectiosité ou encore le pouvoir pathogène des virus HTLV.

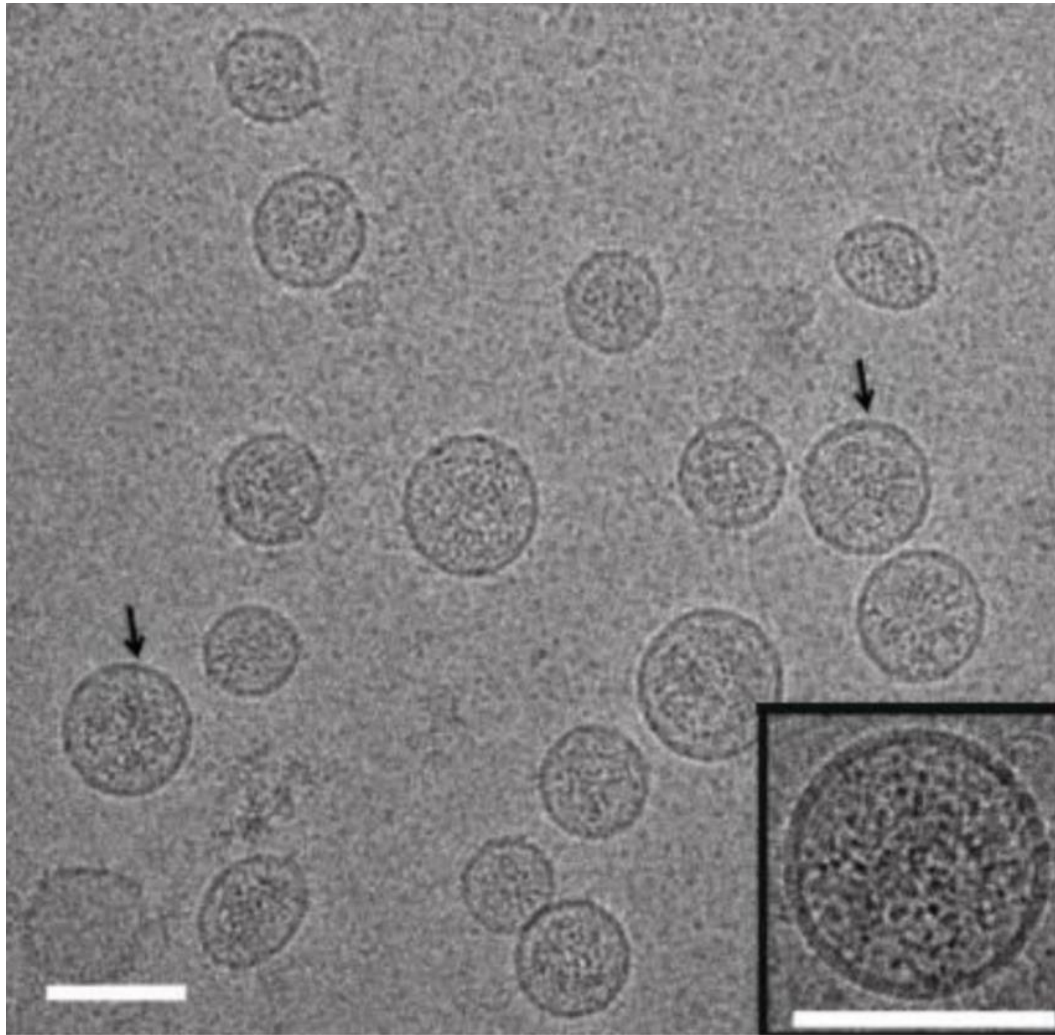


Figure 4: Analyse morphologique de VLP HTLV-1 observées en microscopie cryo-électronique[21]. Barres d'échelle = 100 nm

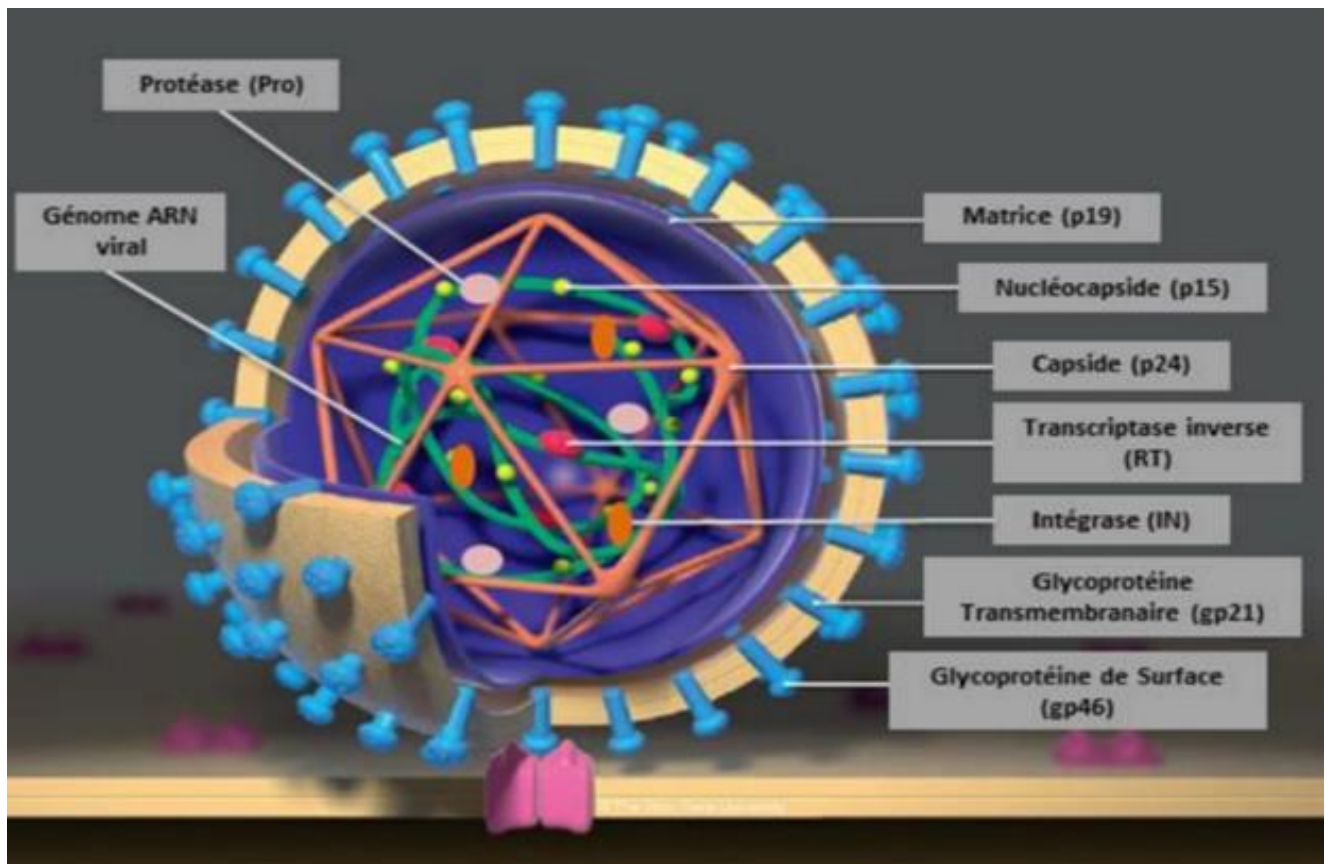


Figure 5: Représentation schématique de la structure de la particule virale HTLV-1[25]

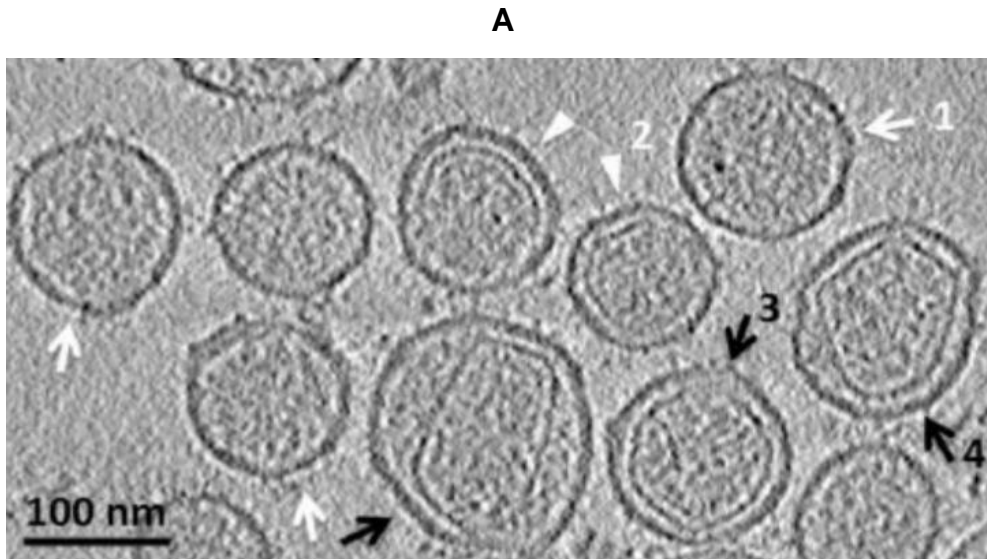


Figure 6: Analyse morphologique des particules HTLV de type 1 déterminées par la cryo-microscopie électronique[22]. (A) Image montrant des particules d'HTLV-1 produites et purifiées à partir de cellules MT-2. Les flèches blanches montrent des particules qui n'ont pas de cœurs apparents. Les flèches noires désignent les particules virales matures. (B) Les 4 particules chiffrées ont été modélisées à l'aide de Chimera Logiciel. 'En bleu : l'enveloppe, en rouge : la capsid et en beige : le noyau viral (génom+ protéines)'.

1.3 : Génome des virus HTLV :

1.3.1. L'organisation génomique du virus HTLV-1 :

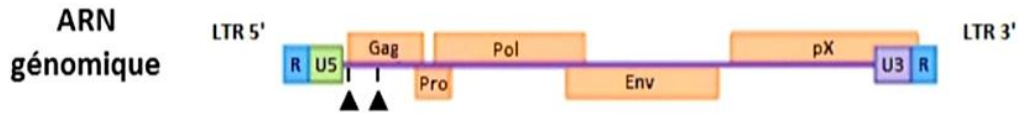


Figure 7: Représentation schématique d'un brin d'ARN simple de l'HTLV-1[27].

Le génome des virions HTLV est sous forme d'un double brin d'ARN simple composé de 8,5kb chacune pour l'HTLV-1, polyadénylées en 3' et coiffées en 5', et de 8kb pour le virus HTLV-2. La ressemblance de séquence entre les deux types est de presque 65% (**Figure 7**).

Le génome ARN de l'HTLV-1 traverse au cours de sa réplication une étape d'ADN double brin, qu'on appelle l'ADN proviral, grâce à sa transcriptase inverse. Sa séquence a été décrite en 1983 pour la première fois et qui contient à peu près 9032pb[26].

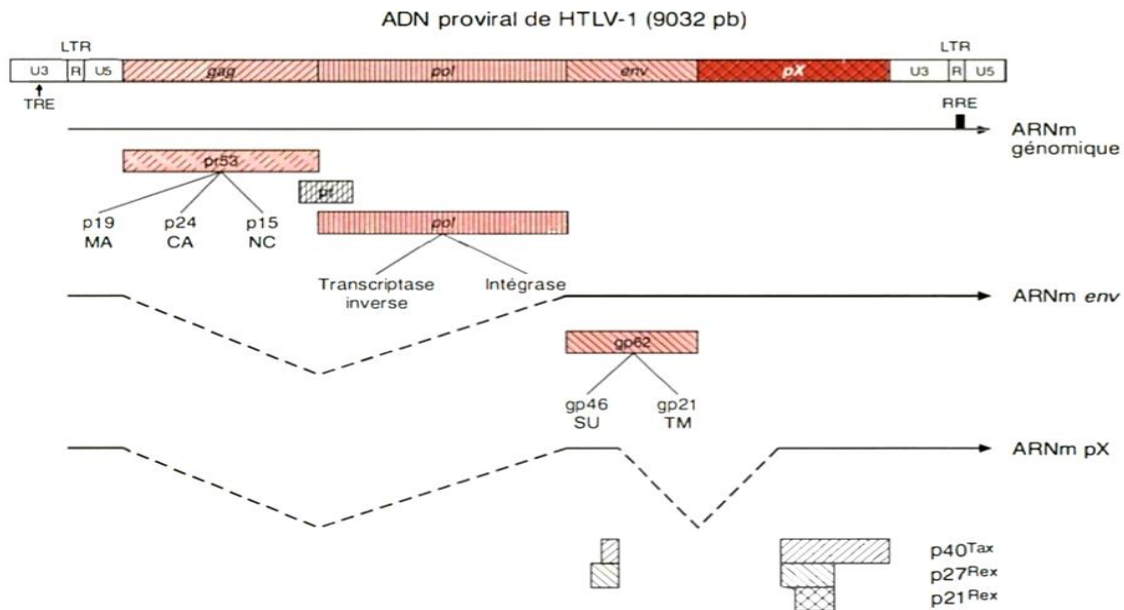


Figure 8: Organisation génétique du virus HTLV-1[28]

Le génome de l'HTLV-1, possède au niveau de chacune de ses extrémités de longues séquences terminales non codantes appelées LTR (long terminal repeat), qui ont des éléments régulateurs nécessaires à la transcription et qui sont faites des régions U3 et R en 3' et des régions R et U5 en 5'.

En outre, la séquence du HTLV-1 possède une région située directement en amont du LTR 3', appelée initialement pX, en raison de sa nature inconnue. Cette région comporte des cadres ouverts dites 'de lecture' (ORF), qui sont au nombre de quatre au moins (ORF I, II, III et IV), codant deux protéines régulatrices : Tax et Rex, traduites à partir d'un ARNm doublement épissé.

Enfin, les protéines structurales sont codées par les gènes Gag et Env, alors que les protéines enzymatiques essentielles à la multiplication du virus sont codés par les gènes Pro et Pol, comme tous les autres rétrovirus (**Figure 8**).

Ces protéines sont produites à partir de plusieurs types d'ARNm génomiques épissés, contenant des cadres ouverts de lecture différents, permettant la synthèse de 3 précurseurs, (Gag), (Gag-Pro) et (Gag-Pro-Pol). Le clivage de ces glycoprotéines par la protéase virale donne les différentes protéines.

Le gène codant Gag est initialement transcrit puis traduit par la suite en un précurseur (pr53), qui forme par clivage trois protéines de structures : la protéine de capsidie (CA ou p24), la protéine de matrice (MA ou p19) et la protéine de nucléocapsidie (NC ou p15)[20] (**Figure 8**).

Le précurseur Gag-Pro se clive et libère la protéase virale (Pro), alors que la transcriptase inverse et l'intégrase sont libérées suite au clivage du précurseur Gag-Pro-Pol.

Enfin, Le gène env code les glycoprotéines composant l'enveloppe viral : les sous-unités de surface (gp46) et transmembranaires (gp21)[20].

Par contre, une partie des ARNm messenger produits reste encapsidée dans les virions immatures, pour servir de génome viral sans participer à la synthèse des protéines.

1.3.2. Comparaison du génome des virus HTLV-1 et HTLV-2 :

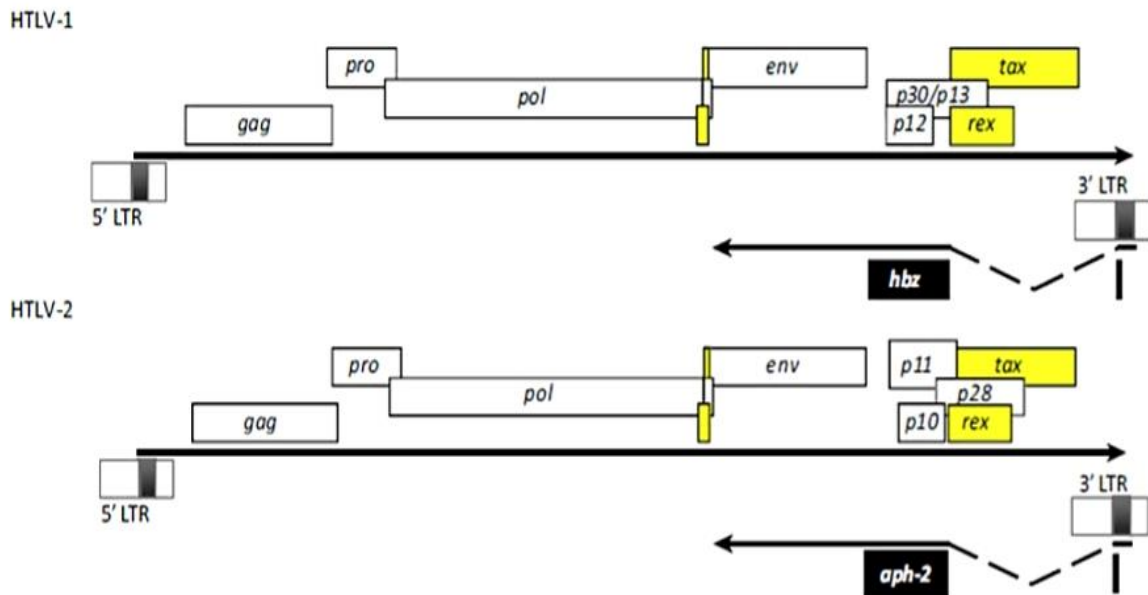


Figure 9: Comparaison de l'organisation génomique entre l'HTLV-1 et l'HTLV-2[29]

Le génome du virus HTLV-2 est très proche de celui d'HTLV-1. Certaines protéines sont conservées comme la Tax, Rex, la p24 et la gp21, d'autres ayant par contre une homologie moindre, comme la p19. Ces similarités et différences ont un intérêt diagnostique afin de différencier entre les deux virus[20].

1.3.3. Rôle des protéines Tax et Rex dans la pathogenèse virale :

Les protéines régulatrices Tax et Rex sont codées par les ORF III et IV situés au niveau de la région pX, à partir d'un ARNm doublement épissé (**FIGURE 9**). Ces deux protéines jouent un rôle indispensable dans la réplication virale in vivo et in vitro.

En effet, Tax active la transcription des gènes viraux impliqués dans la multiplication, l'apoptose, le contrôle du cycle cellulaire, ainsi que les mécanismes réparateurs des dommages dans l'ADN, tandis que le rôle de la protéine Rex est essentiellement post-transcriptionnel, permettant d'exporter dans le cytoplasme les ARNm messenger non ou monoépissés, et en inhibant indirectement l'expression des ARNm doublement épissés. La capacité de Rex à moduler l'expression de Tax permet donc au virus d'établir une phase d'infection chronique avec une expression modérée [20].

2. Modes de transmission des virus HTLV :

L'ensemble des virus HTLV nécessitent des contacts répétés pour pouvoir se transmettre dans les populations humaines[4].

En effet, la transmission se fait selon trois principaux modes et nécessite un contact intercellulaire (**Figure 10**) :

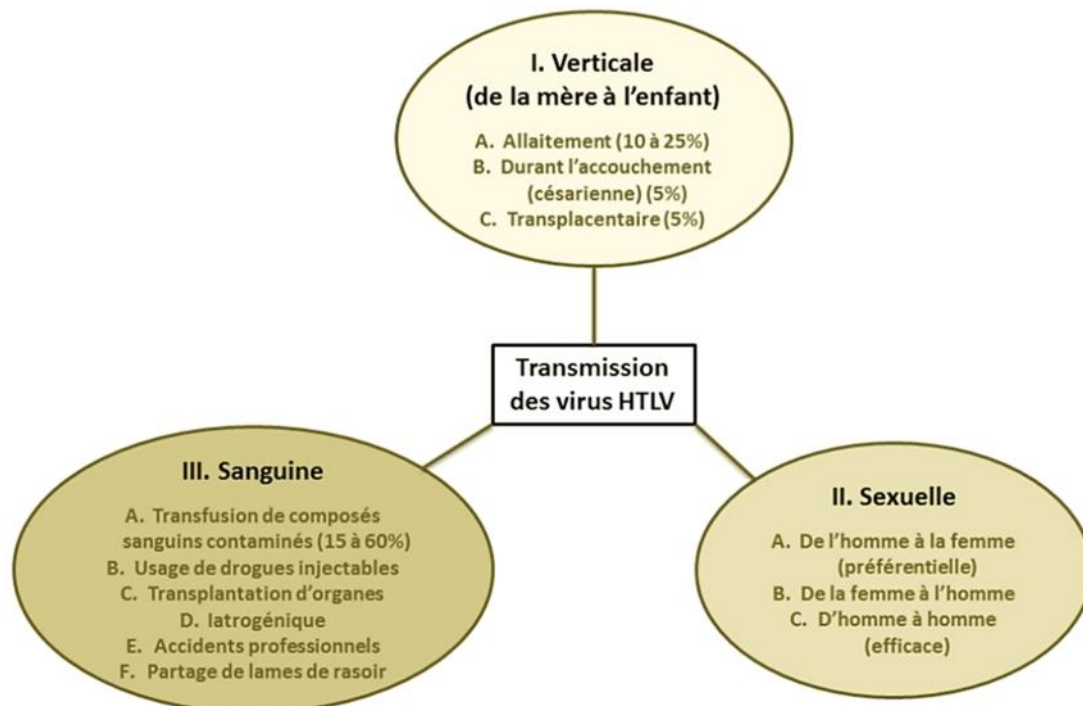


Figure 10: Trois principaux modes de transmission de l'HTLV[35,36].

2.1 : Transmission verticale :

Le taux de transmission du virus est de l'ordre de 10 à 25% au cours d'un allaitement prolongé durant plus de 06 mois,. Ce mode a été découvert en 1980 au Japon pour la première fois[30]. Cette contamination dépend de plusieurs facteurs de risque qui favorisent ce mode de transmission, en particulier un titre important d'ACs anti-HTLV, la correspondance entre les Ag HLA de type I entre la mère et l'enfant[32], ainsi que l'importance de la charge provirale dans le lait maternel et dans le sang[31].

En outre, la transmission verticale peut se faire en période prénatale, par voie transplacentaire ou en périnatal durant un accouchement par césarienne, même si ces modes restent rares (**Figure 10**).

2.2 : Transmission sexuelle :

Ce mode présente la deuxième principale voie de contamination par l'infection HTLV. Ces virus passent dans les sécrétions génitales, ce qui leur permet de se transmettre lors d'un contact sexuel (**Figure 10**). Le passage du virus se fait de façon préférentielle dans le sens homme-femme plutôt que dans le sens inverse, ce qui explique l'élévation de la séroprévalence chez les femmes[33].

2.3 : Transmission sanguine :

La contamination peut se faire également par voie sanguine, au cours de transfusion de composés sanguins avec des lymphocytes T infectés. Puisque dans l'organisme, le virus est très peu présent sous forme libre, la transfusion de plasma ne permet pas son passage,. Par contre, il peut se transmettre aussi chez les toxicomanes aux drogues par voie intraveineuse, lors de partage de seringues, toujours par l'intermédiaire de cellules lymphoïdes infectées[6]. Chez les toxicomanes par voie injectable, l'HTLV-2 est plus fréquent que l'HTLV-1.

2.4 : autres :

La transmission par l'HTLV-1 suite à des transplantations d'organes, ou encore par contamination iatrogénique.

3. Répartition géographique des virus HTLV dans le monde :

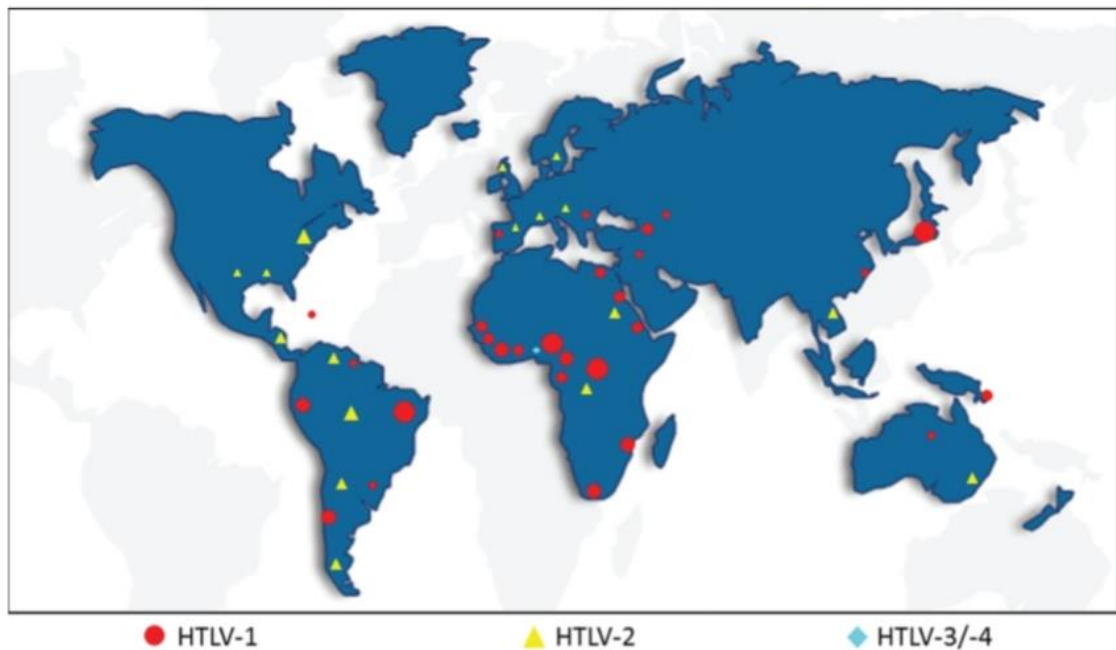


Figure 11: Répartition géographique mondiale des virus HTLV

En 1993, une étude épidémiologique a été menée par G. de Thé et R. Bomford qui ont estimé que le nombre de personnes infectées par le virus dans le monde est de l'ordre de 10 à 20 millions [34]. Plus récemment, A. Gessain et O. Cassar ont réévalué ce nombre et ont trouvé que 5 à 10 millions de personnes sont porteuses du virus dans le monde. Toutefois, dans les régions surpeuplées

comme la Chine, l'Inde, le Maghreb ou l'Afrique de l'Est, les données ne sont pas suffisantes mais ils ont estimé que le nombre de cas d'HTLV-1 est beaucoup plus élevé[35].

Les virus HTLV sont caractérisés par leurs distributions géographiques. En effet, l'HTLV de type 1 n'est pas omniprésent puisqu'il existe des régions de forte endémie, situés à proximité d'autres zones de très faible endémie(**Figure 11**).

Les principaux foyers de l'HTLV-1 sont majoritairement situés dans le Sud-ouest du Japon, dans certaines régions d'Amérique centrale et du Sud (Brésil, Guyane et Colombie), en Afrique intertropicale (comme le Sud du Gabon), mais aussi dans quelques régions du Moyen-Orient, comme le Nord-Est de l'Iran(**Figure 11**). Il y'a des foyers d'infection se localisant chez certaines populations Aborigènes d'Australie, ainsi qu'en Amérique du Nord et en Europe, comme la Roumanie et la France où l'infection intéresse principalement des toxicomanes aux drogues injectables ainsi que des personnes venant de zones endémiques [37], contrairement au Japon, qui compte près d'un million de porteurs asymptomatiques[38].

L'infection par HTLV-1 se caractérise, en outre, par l'augmentation de la séroprévalence chez les femmes et augmente avec l'âge[35].

Par ailleurs, l'HTLV-2 est surtout endémique dans certaines régions d'Amérique et d'Afrique, mais aussi chez les toxicomanes aux drogues injectables.

Les virus HTLV-3 et -4, ont été identifiés chez des populations isolées en Afrique.



IV. PHYSIOPATHOLOGIE

1. Cycle de réplication rétroviral

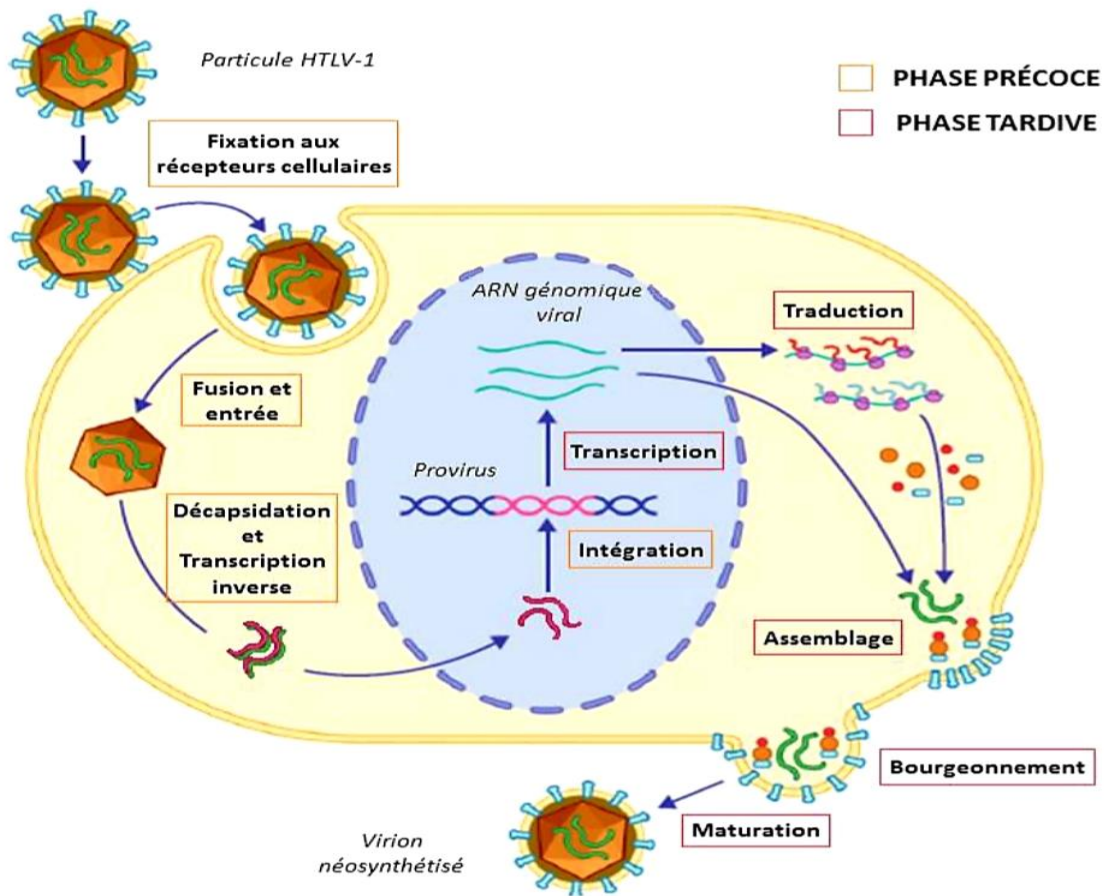


Figure 12: Cycle répliatif rétroviral[25]

Lors de l'infection de la cellule hôte, le virus passe par un cycle de multiplication lui permettant de se répliquer afin de former de nouveaux virus, qui pourront infecter d'autres cellules à leurs tour(Figure 12). Ce cycle peut être divisé en deux étapes : une phase précoce et une phase tardive.

La première étape consiste en l'entrée du virus dans la cellule cible grâce à la reconnaissance et la fixation des glycoprotéines d'enveloppe (SU) du virus sur les récepteurs membranaires cellulaires de surface, qui sont au nombre de trois pour l'HTLV-1 : GLUT1 (Glucose Transporter 1), HSPG (Héparan Sulfate Protéoglycanes), et NRP-1 (Neuropilin-1) [39, 40, 41], et seulement deux chez l'HTLV-2 qui sont impliquées dans l'entrée du virus, c'est le NRP-1 et GLUT1(**Tableau I**) [39].

Cette interaction déclenche un changement conformationnel des protéines SU de l'Env, ensuite l'enveloppe virale fusionne avec la membrane plasmique de la cellule hôte. Suite à cette fusion, la capsid virale est libérée dans le cytoplasme, et l'ARN viral est inversement transcrit par la transcriptase inverse pour générer un ADN viral double brin.

Tableau I: les cellules cibles et les récepteurs cellulaires des virus HTLV.

Rétrovirus		Cellules cibles	Récepteurs cellulaires	Principaux co-récepteurs cellulaires
<i>Oncorétrovirus</i>	HTLV-1	Lymphocytes T	GLUT-1 NRP-1 HSPG	
	HTLV-2		GLUT-1 NRP-1	

Après décapsidation, la copie d'ADN du génome viral associée aux protéines de nucléocapside et à l'intégrase est intégré au génome de la cellule cible par l'intégrase virale, formant le provirus du cycle viral qui constitue la matrice de la transcription.

La phase tardive correspond à toutes les étapes qui suivent l'intégration du virus et la constitution du provirus. A la suite de l'intégration virale dans le génome de la cellule hôte, le provirus est capable de profiter de la machinerie cellulaire pour reproduire son génome, notamment grâce à l'ARN polymérase qui transcrit l'ADN du provirus en plusieurs ARNm codant pour les protéines virales. Des transcrits simplement épissés, permettant de coder le précurseur Env, alors que les transcrits doublement épissés, codent les protéines régulatrices et accessoires. Les transcrits doublement épissés sont directement exportés dans le cytoplasme, tandis que les transcrits non épissés ou simplement épissés nécessitent Rex pour se lier à leurs éléments de réponse Rex, pour être exportés hors du noyau.

Les protéines Gag, Gag-Pro, Gag-Pro-Pol et Env exprimées s'accumulent alors sur un site commun à la membrane cellulaire avec le nouveau ARN viral produit, et bourgeonnent sous forme de nouveaux virions immatures et non infectieux.

Enfin, une dernière étape dite de maturation se produit par l'activation de la protéase virale et le clivage des précurseurs, afin de rendre le virion infectieux(**Figure 12**)[42].

2. Les cellules cibles du virus :

In vitro, Le tropisme des virus HTLV est assez large, par contre se sont les lymphocytes T CD4+ spécifiquement qui sont infectés in vivo. Effectivement, chez des patients atteints de l'ATLL ou de la TSP/HAM, 90% l'ADN proviral HTLV-1 détecté, se situe dans des cellules T CD4+[44], mais aussi dans d'autres cellules, comme les lymphocytes T CD8+, les lymphocytes B, les monocytes, ou encore, dans des lymphocytes T Natural Killer invariants (iNKT), constituent donc des réservoirs viraux supplémentaires [40].

Contrairement au virus HTLV de type 1, l'HTLV-2 infecte préférentiellement les lymphocytes T CD8+ in vivo. Ces différences entre les deux types se trouvent également dans leur pouvoir transformant, puisque l'HTLV-1 transforme spécifiquement les CD4+ in vitro et in vivo, alors que l'HTLV-2 transforme de façon spécifique les CD8+ in vitro[45].

La transformation et la persistance des cellules infectées ainsi que le développement de toutes les pathologies liées au virus, reviennent aux modifications cellulaires, surtout au niveau de la transcription.

D'autres études ont montré que le virus cible de façon préférentielle les lymphocytes T CD4+ activés, dites effecteurs, CE qui exprime entre autres le marqueur CD25, correspondant au récepteur de l'IL-2, mais, en outre, les cellules T régulatrices (Treg) ainsi que les cellules T activées mémoires ont été décrite comme cible de l'HTLV-1[43,46], avec une baisse des lymphocytes T naïfs, chez les malades atteints d'ATLL.

En outre, il a été prouvé que le virus infecte également les astrocytes de la barrière hématoencéphalique (BHE), in vitro, ce qui favorise l'altération du système nerveux central [47,48].

Des cas d'infection par l'HTLV-1, ont été identifiés dans des cellules non immunitaires, notamment dans des cellules endothéliales in vitro[49].

La fréquence élevée des cellules T régulatrices infectées pourrait être expliquée par la présence du marqueur CCR4 à leurs surfaces, qui a pour ligand la chimiokine CCL22, et qui est induit par Tax[50].

Les cellules T sécrètent la chimiokine CCL22 ce qui favorise le recrutement et l'infection par la suite des Treg par HTLV de type 1[51]. En outre, La protéine virale HBZ, exprimée dans les lymphocytes T CD4+ infectés, favorise la transformation des cellules en lymphocytes Trég, suite à une expression élevée du gène codant pour FoxP3, RESTE une autre hypothèse[52]. Ce mécanisme active la voie TGF- β par HBZ, qui est responsable de l'expression du facteur FoxP3. L'HTLV-1 désorganise des éléments essentiels au niveau des différentes sous-populations des cellules T CD4+, dans la régulation de la réponse immunitaire cellulaire et humorale, assurant ainsi la survie et la prolifération des cellules infectées. La présence du HTLV-1 a, en outre, été identifiée in vitro dans des thymocytes immatures, entraînant une altération de leur développement, avec un défaut de maturation de leurs pré-TCR (T Cell Receptor)[53]. Ce résultat suggère que l'infection des cellules hématopoïétiques immatures pourrait être à l'origine du développement de l'ATLL, de nombreuses années après l'infection[54].

3. Stratégies d'échappement du virus au système immunitaire

Chez les personnes contaminées par les virus HTLV, L'infection est persistante, ce qui explique l'existence de différents mécanismes d'échappement du virus au système immunitaire .

3.1. La transmission cellule à cellule des virus HTLV

Plusieurs études ont montré que les virions HTLV-1 libres sont peu infectieux, proposant que le virus nécessite des contacts directs cellule-cellule pour se transmettre[55].

Récemment, en 2003 une étude a prouvé la présence de conjugués entre deux lymphocytes T, un infecté et l'autre non infecté, permettant le transfert de protéines et d'ARN viraux de la cellule infectée à la cellule non infectée[56] (**Figure 13**), En association avec d'autres types de jonctions, comme la synapse virologique.

La formation de cette dernière commence par des contacts stables et solides entre deux cellules, par l'intermédiaire de l'interaction des molécules ICAM-1 et LFA-1[57], ainsi par l'accumulation au niveau des zones de contact entre les deux cellules de la protéine Taline, favorisant la formation de la synapse virologique[56,58]. (**Figures 13 et 14**), en plus de la polarisation du centre organisateur des microtubules (MTOC) dans les zones de contacts au niveau de la cellule infectée [56] (**Figure 14**). L'ensemble joue donc un rôle principal dans la formation de cette synapse, ainsi que dans le transport au niveau des contacts cellule-cellule des protéines virales Gag et Env, et du génome viral [56].

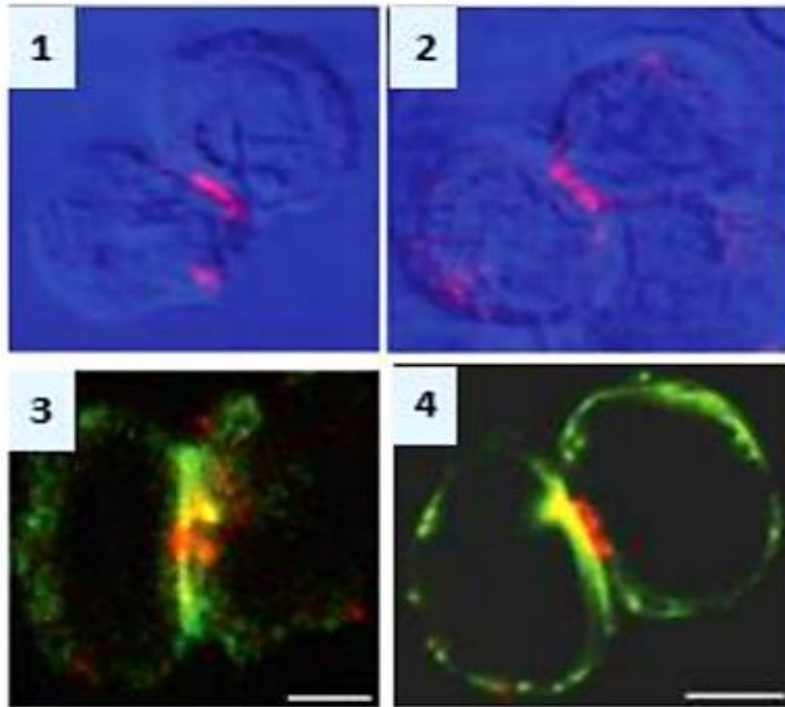


Figure 13: la synapse virologique chez les virus HTLV[56]

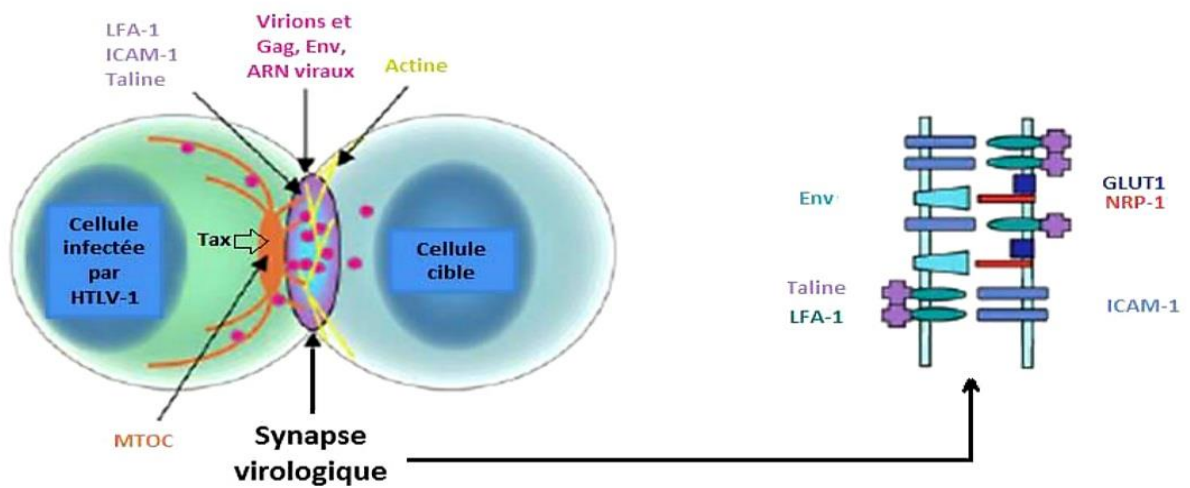


Figure 14: Représentation schématique de la synapse virologique induite par l'HTLV et ses différentes composantes[58].

Par ailleurs, la protéine Tax des cellules infectées, favorise également la polymérisation du MTOC, via l'activation de l'expression d'ICAM-1, et donc de la formation de la synapse[59].

Enfin, une autre protéine virale a été identifiée comme favorisant les contacts entre les cellules en augmentant à la surface des cellules infectées la concentration des protéines LFA-1 et donc de faciliter les interactions entre LFA-1 et ICAM-1, c'est la protéine p8[60].

Une étude récente a ainsi démontré que le virus peut se transmettre entre les cellules à travers des conduits cellulaires [60], ou encore, grâce à un biofilm formé à la surface de la cellule infectée, qui est transmis par la suite à la cellule cible[61].

L'ensemble de ces modes de transmission aident le virus à la phase précoce de l'infection, à diversifier ses stratégies afin de s'opposer à son élimination par le système immunitaire,. En effet, pour la persistance virale à la phase chronique de l'infection, les virus HTLV utilisent une autre stratégie de propagation et d'échappement au système immunitaire, qui est l'expansion clonale.

3.2. La multiplication clonale à la phase chronique

Une étude a démontré que dans le sang des personnes contaminées par l'HTLV, plusieurs clones de lymphocytes infectés, possèdent site d'intégration du génome proviral en commun dans la chromatine de ces cellules, ce qui justifie que ces clones viennent probablement d'une même cellule infectée[62].

Une autre étude a montré que chez les personnes infectées depuis une période plus longue ont un nombre de clones du virus plus élevé que chez celles qui viennent d'être contaminées [63].

Une autre hypothèse suggère que le virus se multiplie principalement par réplication mitotique des cellules infectées, vu la faible diversité génomique du virus malgré la présence de ces clones [64].

3.3. La répression de l'expression virale

Malgré toutes les stratégies déjà citées qui permettent au virus de rester à l'intérieur des cellules infectées, sauf que les antigènes viraux présents à leur surface stimulent la réponse immune anti-HTLV.

Une première protéine a été décrite pour son rôle dans diminution de l'expression des complexes majeurs d'histocompatibilité de classe I (CMH-I) dans les cellules infectées et donc la limitation de leurs l'immunogénicité, c'est la protéine auxiliaire p12.

En outre, la protéine auxiliaire p30 empêche la sortie dans le cytoplasme des nouveaux ARNm Tax/Rex néosynthétisés, ce qui permet de réprimer l'expression de Tax.

La protéine auxiliaire p13 située principalement au niveau de la membrane interne des mitochondries a été impliqué également dans la répression de la réplication du virus. Elle peut être partiellement relocalisée dans le noyau et interagir avec la protéine Tax, à cause de l'ubiquitylation induite par cette dernière, et d'empêcher ainsi la formation du complexe Tax/CBP/p300, ce qui permet la réduction de l'activation de la duplication du génome proviral.

La protéine antisens HBZ a été indiquée comme étant responsable de la répression de l'expression du virus. En outre, Elle est capable d'interagir avec d'autres protéines telles que : CREB, CREB-2 et CBP/p300, ce qui permet d'empêcher leurs engagements par Tax et alors la désactivation au niveau du LTR 5' des promoteurs viraux [65].

En plus de toutes ces stratégies, le virus a développé des processus lui permettant de contrer d'une façon directe ces mécanismes, et particulièrement ceux de l'immunité innée[66].



*V. MANIFESTATIONS
CLINIQUES*

1. Les pathologies liées à l'infection par HTLV-1

La charge provirale reste relativement constante chez un individu après l'infection par l'HTLV de type 1, mais diffère d'une personne à l'autre. La plupart des personnes atteintes restent asymptomatiques pendant toute leur vie, seulement une petite fraction des porteurs développe des pathologies.

Plusieurs maladies ont été associées à l'infection par l'HTLV-1, avec des degrés d'association variables (**Tableau II**).

Tableau II: Maladies associées à l'HTLV DE TYPE 1[4].

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 (<i>Japon/Caräibe</i>)	+++
• Dermatite infectieuse (<i>rare</i>)	+++
• Polymyosite, myosite à inclusion	+++
• Arthrite	+
• Syndrome de Sjögren	+
ENFANT	
• Dermatite infectieuse (<i>Jamaïque/Brésil/Afrique noire</i>)	++++
• TSP/HAM (<i>rare</i>)	++++
• ATLL (<i>très rare</i>)	++++
++++ : association causale prouvée +++ : association probable + : association possible dans certains cas	

1.1. Leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte (ATLL)

La leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte ou ATLL est une lymphoprolifération maligne et agressive, qui touche environ 5% des individus après une longue période de latence et survient en moyenne entre 40 à 60 ans après l'infection initiale[6].

En fonction des symptômes chez les patients, différentes formes cliniques ont été décrites : les formes leucémiques, lymphomateuses, indolentes et les formes chroniques (**Tableau III**).

Tableau III: Formes cliniques d'ATLL et leurs caractéristiques [4].

	Indolente	Chronique	Lymphome	Aiguë
Proportion de cas	5%	20%	20%	55%
Médiane de survie	/	24 mois	10 mois	6 mois
Survie à 4 ans	66%	27%	6%	5%
SYMPTOMES				
• % de LT matures anormaux dans le sang périphérique	>5%	>5%	<1%	>5%
• Hyperlymphocytose (>4,10 ⁹ lymphocytes/L)	Non	Oui (>3,5,10 ⁹ /L)	Non	Oui
• Hypercalcémie ([Ca ²⁺]>2,74mmol/L)	Non	Non	Fréquente	Fréquente
• Lymphadénopathies	Non	Possible	Oui	Oui
• Atteinte hépatique	Non	Possible	Fréquente	Fréquente
• Atteinte splénique	Non	Possible	Fréquente	Fréquente
• Atteinte du système nerveux central	Non	Non	Possible	Possible
• Atteinte osseuse	Non	Non	Possible	Possible
• Atteinte gastro-intestinale	Non	Non	Possible	Possible
• Effusion pleurale	Non	Non	Possible	Possible
• Lésion pulmonaire	Possible	Possible	Possible	Possible
• Lésion cutanée	Possible	Possible	Fréquente	Fréquente

Les deux formes leucémiques et lymphomateuses dites formes aiguës et sont les plus agressives, avec un mauvais pronostic de survie, qui est de l'ordre de six mois en moyenne. Diverses manifestations cliniques caractérisent ces formes, telles que les adénopathies périphériques, associées le plus souvent à une hépato-splénomégalie, et une hypercalcémie ainsi que des lésions osseuses lytiques[67]. Des manifestations neurologiques, dermatologiques, gastro intestinales ou pulmonaires, peuvent être présentes également et aggravent le pronostic vital (**Tableau III**).

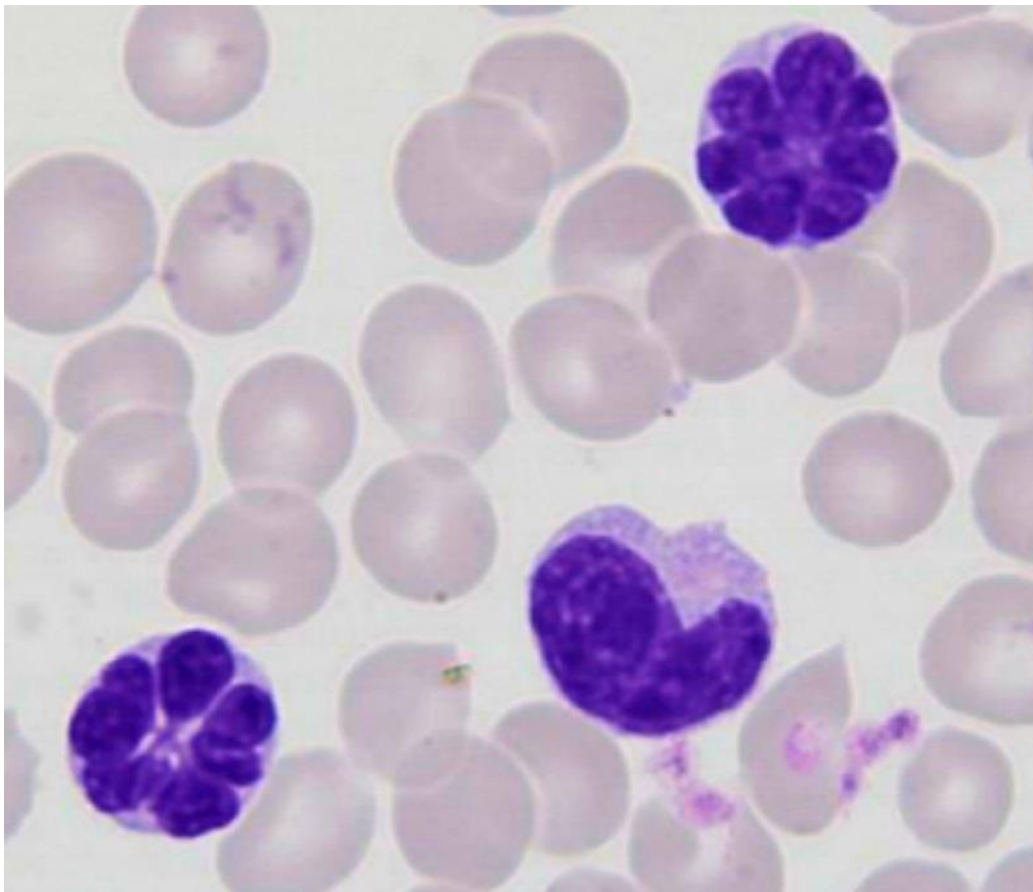


Figure 15: Cellules leucémiques typiques en fleur[68]

Les formes leucémiques sont caractérisées par une hyperprolifération de lymphocytes T anormaux, caractérisées par la présence de cellules leucémiques spécifiques en forme de fleur parfaitement reconnaissable dans le sang périphérique des malades[68] (**Figure 15**).

Dans les formes lymphomateuses, les organes lymphoïdes sont envahis par les cellules leucémiques qui sont à l'origine de lymphomes T [4].

la forme chronique évolue lentement avec une hyperlymphocytose T, sans hypercalcémie et avec des atteintes ganglionnaire, cutanée et hépatosplénique limitées(**Tableau III**). Cette forme est de bon pronostic avec une moyenne de survie de ces malades d'environ 24 mois, sauf s'ils évoluent vers une forme aiguë qui est de plus mauvais pronostic[69].

Les formes les plus rares, dites indolentes, se caractérisent la fréquence des lésions cutanées mais par contre l'hyperlymphocytose est absente (**Tableau III**), et peuvent évoluer aussi en forme chronique ou aigue.

Récemment, une autre forme d'ATLL a été identifié, dite tumeur primaire cutanée et elle correspond à des tumeurs cutanées, sans aucun autre symptôme[70].

1.2. Paraparésie spastique tropicale/myélopathie associée à HTLV-1 (TSP/HAM)

La TSP/HAM est une maladie inflammatoire chronique qui atteint les adultes principalement, avec une prédominance féminine les femmes, dont les premiers signes apparaissent aux alentours de 40-50 ans[69].

Le début de la maladie est souvent insidieux, sans prodromes, correspondant à des lombalgies pouvant irradier aux membres inférieurs ou non, associées le plus souvent à une raideur et une sensation de faiblesse. A ce stade, les troubles urinaires tels que l'incontinence ou la pollakiurie, avec le plus souvent une vidange incomplète de la vessie sont fréquents. Des troubles sexuels ainsi que la constipation sont souvent présents et surviennent de façon inaugurale.

A la phase d'état, une paraparésie spastique (ou paraplégie) apparaissent avec la progression de la maladie, entraînant d'importantes difficultés de déplacement[4]. En outre, la force musculaire s'altère à la racine des membres inférieurs et les troubles sphinctériens sont fréquents également. Parfois des signes tels que l'alvéolite lymphocytaires et l'uvéites peuvent être associés[4].

Après 10 ans d'évolution de la maladie, près de 50% des patients sont impotents[71].

Le diagnostic de la maladie repose sur des critères, dites critères de Belem (**Tableau V**) :

Tableau IV: Critères diagnostiques de TSP/HAM de Belem (2003)[81]

TSP/HAM définie	Paraparésie spastique progressive non rémittente avec troubles de la marche suffisamment sévères pour être perçus par le patient, avec ou sans trouble sensitif, mais qui reste discrets sans niveau médullaire net lorsqu'il est présent. Les troubles vésico-sphinctériens sont présents ou absents Présence d'anticorps anti-HTLV-1 dans le sérum et le LCS : confirmée par le Western-Blot ou une PCR HTLV-1 positive Exclusion des autres diagnostics différentiels
TSP/HAM probable	Présentation clinique monosymptomatique : spasticité ou hyperréflexie des membres inférieurs associés ou non à de discrets troubles sensitifs, ou présence d'un signe de Babinski isolé, ou troubles vésico-sphinctériens neurologiques isolés mais confirmés par des tests urodynamiques Présence d'anticorps anti-HTLV-1 dans le sérum ou le LCS : confirmée par le Western-Blot ou une PCR HTLV-1 positive Exclusion des autres diagnostics différentiels
TSP/HAM possible	Présentation clinique incomplète ou complète Présence d'anticorps anti-HTLV-1 dans le sérum ou le LCS : confirmée par le Western-Blot ou une PCR HTLV-1 positive Les diagnostics différentiels n'ont pas pu être exclus de façon exhaustive

1.3. Autres pathologies liées à l'HTLV-1

Outre l'ATLL et TSP/HAM, plusieurs autres maladies ont été reconnues chez les malades atteints par l'HTLV-1.

L'infection par l'HTLV-1 est actuellement associée à des cas rares de dermatites infectieuses (HAID) qui ont été identifiées dans des zones endémiques comme le Japon, le Brésil et l'Afrique, chez des patients de bas âge et se caractérise par de l'eczéma essentiellement. Des cas d'uvéites antérieures ont été également associés au Japon et à la région des Caraïbes [72], par la mise en évidence de particules d'HTLV-1 et de lymphocytes infectés dans le liquide vitreux des malades.

Le virus par ailleurs a été également lié à de rares cas d'atteinte musculaire, comme la polymyosite ou la myosite à inclusion [73].

Par ailleurs, d'autres études ont proposé que la co-infection HTLV-1/VIH-1 ou HTLV-2/VIH-1 favorise l'évolution vers le syndrome de l'immunodéficience

acquise (sida), mais les données restent cependant controversées et doivent être approfondies par plus d'études [74].

2. Les Pathologies Liés à L'infection Par HTLV-2

Contrairement à l'HTLV-1, L'infection par le virus HTLV de type 2, n'a été associée à aucun type de leucémie, par ailleurs, elle a été liée à des cas de lymphocytoses persistantes à cellules lymphocytes CD8[20].

Cependant, le virus HTLV-2 a été identifié comme responsable de certaines cas d'encéphalomyélopathie chronique similaire à l'TSP/HAM.

*VI. MOYENS DIAGNOSTIQUES
DE L'INFECTION PAR L'HTLV*

Le diagnostic virologique de l'infection par le virus HTLV se base essentiellement en routine sur la détection d'AC spécifiques dirigés contre les protéines virales du HTLV, ou sur la mise en évidence directe du virus [4]

1. Diagnostic sérologique

Le diagnostic sérologique se constitue de deux étapes complémentaires, la première repose sur le dépistage des anticorps, et la deuxième sert de confirmation des résultats. Par ailleurs, le diagnostic sera complété par la différenciation entre l'ACs dirigés contre l'un ou l'autre des virus HTLV-1 ou HTLV-2.

1.1 Test de dépistage : ELISA

En ce qui concerne le dépistage, la technique la plus utilisée est la technique immunoenzymatique : ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), car elle est spécifique et sensible à la fois. Actuellement, tous les kits de dépistage commercialisés sont mixtes, permettant une meilleure détection des virus HTLV-1 et HTLV-2, à l'aide de lysat cellulaire d'HTLV-1 et des protéines recombinantes[4]. Toutefois, une étude récente a précisé qu'il est préférable de faire le test avec deux types de kits ELISA différents pour s'assurer de sa validité [75].

Cependant, en raison des faux-positifs rencontrés avec le test ELISA, alors tout test trouvé positif ou douteux doit être réévaluer par des tests de confirmation, qui sont le Western blot ou l'immunotransfert.

1.2 Test de confirmation :

1.2.1 Test Western Blot :

Initialement, les tests Western blots permettaient une bonne détection des Ac anti-gag mais, par contre, ils étaient très peu performants pour les glycoprotéines d'enveloppe. Cependant, Une protéine recombinante, commune aux deux virus, la Rgp21, ainsi que des peptides spécifiques : MTA-1 pour l'HTLV-1 et K55 pour l'HTLV-2, ont été donc rajoutées sur les bandelettes de WB de confirmation [76].

Les critères de séropositivité du WB sont :

- Pour l'HTLV-1 : réactivités avec la p19, p24, pr53, la rgd21 et MTA-1/gp46-1.
- Pour l'HTLV-2 : réactivités avec la p24, la rgd21 et la K55/ gp46-2.

1.2.2 Test immunoenzymatique « INNO-LIA »

C'est une technique de confirmation plus fiable et plus spécifique, donnant moins de sérologies indéterminées que les tests WB[4].

2. Détection directe des virus HTLV-1 et HTLV-2 :

La mise en évidence directe du virus repose sur des techniques plus sensibles, puisque le nombre de cellules infectées est assez faible, particulièrement chez les sujets asymptomatiques. Il est de l'ordre de 0.02 à 2% du total des lymphocytes T circulants en cas d'infection par HTLV de type 1[4].

Par ailleurs, trois techniques permettent de détecter les virus HTLV directement : l'amplification génique par PCR, l'amplification Isotherme à Boucles (LAMP) et la culture virale.

2.1 Technique d'amplification par PCR :

La PCR (**Polymerase Chain Reaction**), est la technique la plus employée. Elle permet de diagnostiquer efficacement l'infection par HTLV et de différencier entre ces types, en se basant sur la réplication de l'ADN in vivo, extrait de lymphocytes, de concentrés leucocytaires[77]. D'autres méthodes de PCR quantitative en temps réel (RT-qPCR) ont été développées, dans le but de confirmer le diagnostic établi par la PCR et, ainsi de quantifier dans les lymphocytes T du sang périphérique la charge de l'ADN proviral [78]. En cas d'infection par l'HTLV-1, une charge provirale augmentée est souvent prédictive d'un mauvais pronostic[79].

2.2 Technique d'amplification isotherme à boucles ou LAMP :

La technique LAMP ou L'amplification isotherme à boucles est une méthode d'amplification de l'ADN avec une très haute spécificité et une efficacité optimale dans une température constante entre 60 et 65 °C. Elle est basée sur l'utilisation d'un ensemble de 04 à 06 amorces spécialement conçues, couvrant six régions distinctes sur le gène cible, en utilisant l'ADN polymérase, qui a une activité de déplacement de brin, en plus d'une activité de réplication (**Figure 16**) [80]. L'ensemble de la réaction se déroule dans un seul tube et se

constitue de deux étapes : une étape non cyclique et une autre cyclique (**Figure 17**).

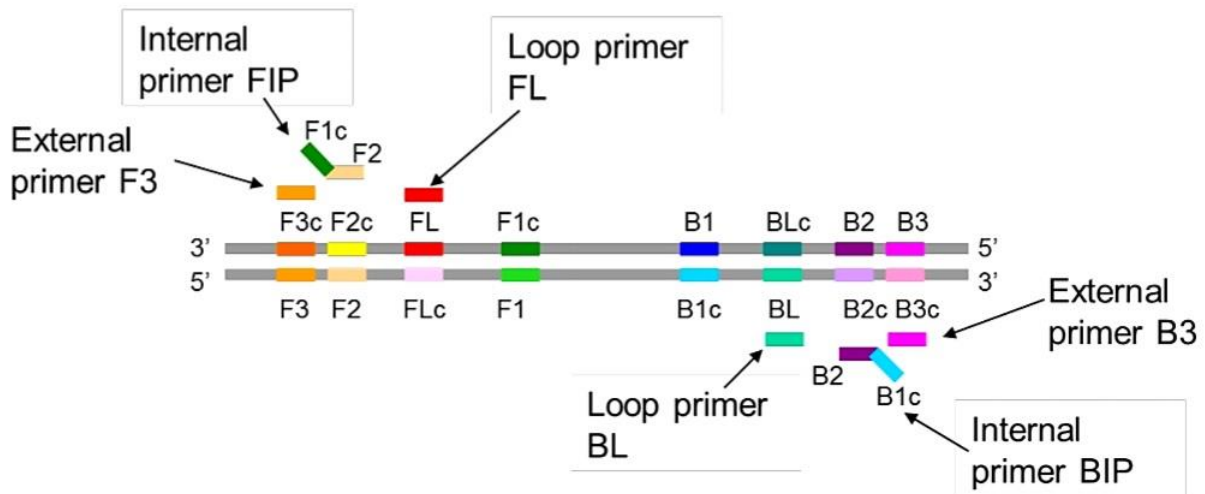


Figure 16: Les amorces de boucle utilisées dans la technique LAMP

AVANTAGES :

- Rapide
- Sensible et spécifique
- Isotherme
- Moins de contraintes d'instrument

INCONVENIENTS

- Conception d'amorce plus difficile
- La plupart des méthodes de détection ne sont pas spécifiques à une séquence
- Difficile à exécuter Multi-plex LAMP

- Les produits LAMP ne conviennent pas aux applications en aval (c'est-à-dire clonage, séquençage)

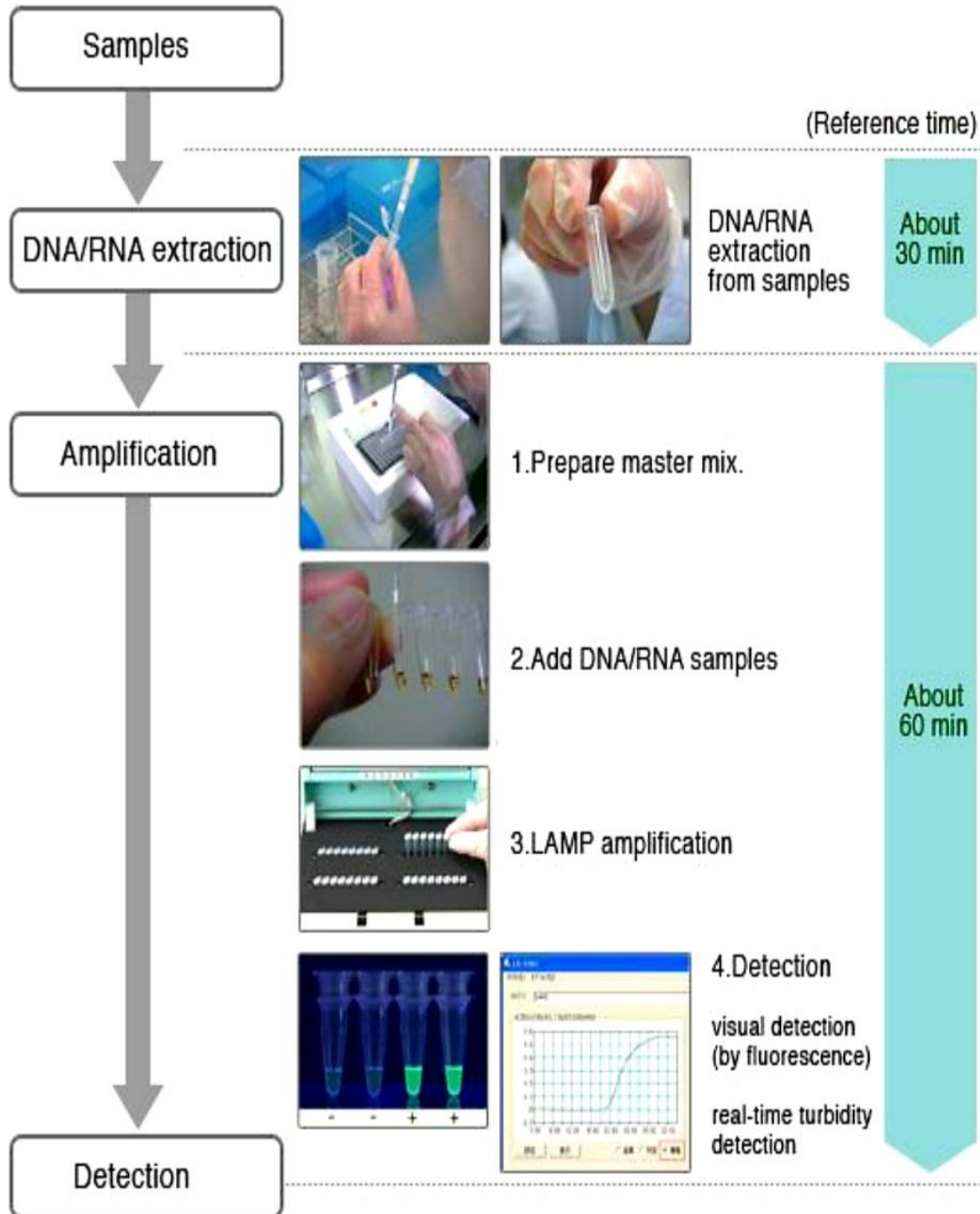


Figure 17: Etapes de la méthode d'amplification isotherme a boucles (LAMP)[80].

Tableau V: Comparaison entre les deux techniques d'amplification, RT-PCR et LAMP

	PCR	LAMP
<ul style="list-style-type: none">• Dénaturation de l'ADN	Obligatoire	Pas besoin
<ul style="list-style-type: none">• Spécificité	Deux amorces amplifient l'ADN matrice.	Quatre amorces conçues reconnaissant six séquences sur l'ADN cible.
<ul style="list-style-type: none">• Temps de réalisation	Plus long	Moins long
<ul style="list-style-type: none">• Cout	Couteuse	Moins chère
<ul style="list-style-type: none">• Sensibilité	Moins de 100%	100%

2.3 Culture virale

Cette technique constitue le moyen de référence pour la recherche des virus HTLV et elle se fait à partir de lymphocytes ou de cellules ganglionnaires, des personnes dont l'infection est suspectée.

Les cellules sont cultivées et les virus sont mis en évidence par immunocapture dans les surnageants des antigènes viraux, et par immunofluorescence directe (IFD) sur les cellules, en utilisant des anticorps spécifiques[82]. En outre, les particules virales peuvent être visualiser également par la microscopie électronique, bien que leur production soit faible dans les cultures.

Cette technique reste longue et coûteuse par rapport aux autres méthodes, surtout l'identification par PCR.

En conclusion, le diagnostic des infections par HTLV se base en routine sur le dépistage des Ac par la technique immunoenzymatique ELISA, suivi d'une confirmation par le WB.

*VII. PRISE EN CHARGE
THERAPEUTIQUE
DES PATHOLOGIES ASSOCIEES A
L'INFECTION PAR L'HTLV*

1. Traitement de l'ATLL :

Les leucémies et lymphomes non virales sont traités essentiellement par polychimiothérapie, mais, malgré toutes les avancées dans le support et le développement de nouveaux agents, les résultats de ce traitement restent insatisfaisants puisque peu de rémission sont obtenues et le pronostic reste médiocre[83], en raison de la résistance des cellules malignes aux différentes molécules chimiques classiques [84].

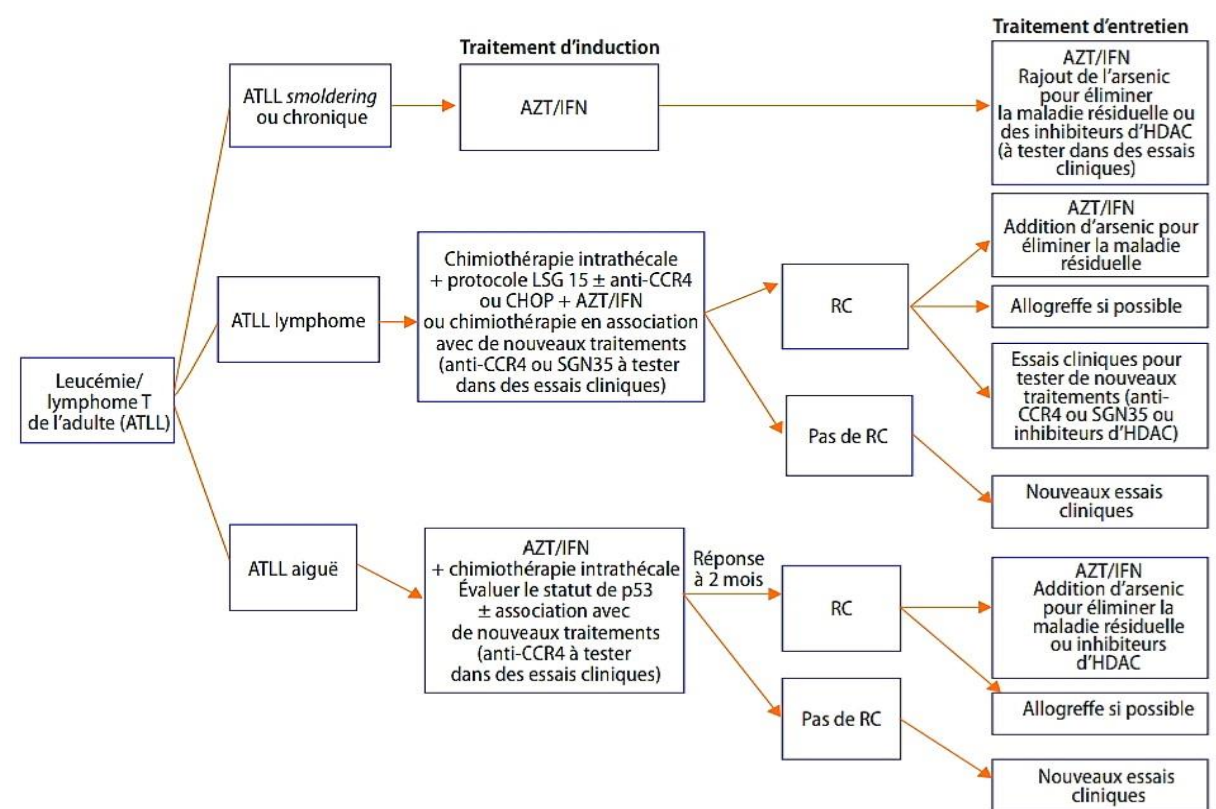


Figure 18: Stratégies thérapeutiques de différentes formes cliniques de l'ATLL de l'adulte liées au virus HTLV-1[85].

Le traitement de l'ATLL doit être adapté à la présentation clinique, mais la combinaison de l'interféron alpha et de zidovudine, qui a été développée il y a quelques années, reste le meilleur choix à l'heure actuelle, et semble être un

traitement approprié chez les patients atteints d'une ATLL chronique, ainsi que celle d'un sous-ensemble de patients atteints d'ATLL aiguë ayant une p53 non mutée, avec un taux de rémission impressionnant et une toxicité modérée(**Figure 18**). Les sujets souffrant de la forme lymphomateuse bénéficient toujours d'une chimiothérapie d'induction, en association simultanée ou séquentielle avec une thérapie antivirale à base de la cette combinaison. En effet, des études ont prouvé que l'interféron alpha et la zidovudine agissent en synergie afin de favoriser la dégradation de la protéine Tax, entraînant donc l'arrêt du cycle cellulaire et enfin l'entrée des cellules leucémiques en apoptose[85].

En vue de parer à l'inefficacité de la polychimiothérapie, des stratégies d'allogreffes de cellules souches hématopoïétiques d'un donneur compatible, doivent être envisagées, quand il est possible, parce qu'elle donnent des résultats intéressants, et la charge provirale peut être largement réduite voire indétectable dans certains cas [86].

Par ailleurs, Une étude récente a démontré que l'artésunate (ART), un composé antipaludique largement utilisé, exerce une cytotoxicité sur les cellules T infectées par HTLV-1. L'ART a provoqué un arrêt du cycle cellulaire aux phases G1 et / ou G2 / M, et donc L'apoptose des cellules infectées, De plus, l'injection intrapéritonéale de l'ART a réduit la charge tumorale dans un modèle murin ATLL[87].

Des recherches ont permis également d'identifier de nouvelles molécules naturelles, aux pouvoirs contre le virus HTLV de type 1, qui sont des alcaloïdes, issus des plantes : 'Tylophora indica' et 'Boeninghausenia japonica', dont ils ont prouvé que ces plantes peuvent agir sur les cellules infectées par le virus

HTLV, pour cela elles peuvent être utilisées comme des agents de chimiothérapie au cours du traitement de l'ATLL dans l'avenir [88,89].

2. Traitement de la TSP/HAM :

Les lésions induites au cours de la paraparésie spastique tropicale/myélopathie associée à HTLV-1 sont irréversibles, donc le traitement est symptomatique permettant de soulager la douleur, la spasticité et les voies urinaires.

A ce jour, les résultats de l'ensemble des molécules qui ont été testées demeurent décevantes puisqu'il n'a été obtenu que des améliorations modestes des symptômes et seulement si le traitement a été instauré dans la phase précoce de la maladie[90]. En effet, INF- α est le seul médicament testé pour le traitement de la TSP/HAM dans un essai contrôlé randomisé, qui a démontré qu'une cure avec l'IFN- α d'une durée de 4 semaines améliorerait les symptômes neurologiques [91]. Cependant, selon le registre national des patients atteints de TSP/HAM au Japon, l'interféron- α n'est actuellement utilisé que par une petite Proportion de patients, en raison du manque de preuves de ses bénéfices à long terme et ses divers effets indésirables[92,93].

La corticothérapie est actuellement le traitement le plus largement accepté[93]. Plusieurs études d'observation ont rapporté que les corticostéroïdes étaient efficaces pour améliorer la fonction motrice ; Cependant, d'autres ont signalé que le bénéfice du traitement est limité et que le dysfonctionnement moteur progresse malgré le traitement. Les corticostéroïdes étaient plus efficaces chez les malades ayant une maladie de courte durée et une forte activité inflammatoire[94].

Une étude de cohorte rétrospective récente avec un suivi de 3 à 4 ans comparant 57 patients traités aux corticostéroïdes avec 29 patients non traités ont démontré que la détérioration de la fonction motrice était plus lente chez les patients traités par stéroïdes continus à faible dose[94]. Par ailleurs, l'utilisation de l'inhibiteur de la calcineurine, de la cyclosporine A, a permis une amélioration clinique chez sept malades[95]. Étant donné que le TSP/HAM est causé par une infection virale, le traitement radical de cette maladie est sans doute l'éradication du virus. Comme traitement antiviral, tels que la combinaison de la zidovudine et la lamivudine, la monothérapie par ténofovir qui inhibent la transcription inverse du virus in vitro, mais en pratique n'ont pas donné d'améliorations cliniques[96].

Ainsi d'autres traitements ont été également essayés, comme : plasmaphérèse, anticorps anti-IL-2 humanisés, immunoglobuline et la vitamine C à forte dose, mais sans réels résultats[4].

Récemment, une étude sur les anticorps anti-CCR4, le mogamulizumab, a été réalisée pour la TSP/HAM, car les cellules T (CD4+, CCR4 +) sont le principal réservoir du virus HTLV-1. Le mogamulizumab a tué les cellules infectées dans le Sang des patients atteints in vitro[90], alors, des essais multicentriques sur le mogamulizumab sont actuellement en cours au Japon, afin d'améliorer la prise en charge des malades souffrant de la TSP/HAM.

2. Traitement des uvéites antérieures :

Le traitement de ces manifestations inflammatoires repose sur l'utilisation de corticostéroïdes qui réduisent les troubles visuels d'une manière très remarquable.

3. Traitement des dermatites causées par HTLV-1

L'utilisation des antibiothérapies prolongées, a permis de réduire voire faire disparaître les lésions cutanées dans ce cas.



*VIII. EVOLUTION
ET COMPLICATIONS*

En ce qui concerne l'ATLL, il a été observé que les formes indolente et chronique peuvent évoluer en la forme aiguë et cette dernière reste la forme la plus agressive et son pronostic demeure très sombre avec des taux de survie très bas dont la médiane de survie ne dépasse pas six mois.

Par ailleurs, une complication majeure de l'ATLL est l'immunodéficience chez les patients atteints qui conduit à des infections graves par des bactéries, des protozoaires, des champignons et des virus. Les infections courantes sont le plus souvent : *Pneumocystis carinii*, *Strongyloides stercoralis*, l'aspergillose, la candi-diasis, et la pneumonie à cytomégalovirus.

L'hypercalcémie est une complication fréquente également chez les patients atteints de l'ATLL, et qui aggrave le pronostic. La physiopathologie de l'hypercalcémie dans l'ATLL est multifactorielle mais n'est pas encore élucidée.

L'évolution de la TSP/HAM est lentement progressive et se fait vers un handicap important, avec un score EDSS en moyenne de 6, 6,5 et 8 après respectivement 6, 13 et 21 ans d'évolution, dans une cohorte de 123 patients suivis durant 14 ans en Martinique. À 20 ans d'évolution un quart des patients étaient décédés suite aux complications de décubitus ou aux complications néphro-urologiques.

La plupart des patients auront besoin d'aides à la marche dans un délai d'une décennie et deviendront en fauteuil roulant ou alités après une autre décennie. En raison de l'incapacité à contrôler le sphincter vésical, les patients peuvent souffrir de rétention urinaire, d'infections urinaires récurrentes et chroniques et d'hydronéphrose avec insuffisance rénale. Une faible immobilité expose les patients à un risque d'anomalies des voies respiratoires inférieures, qui est également une complication associée au décès par HAM / TSP à

progression rapide. Les patients co-infectés par HTLV-1 et *Strongyloides stercoralis* souffriraient d'hyperinfection, avec un taux de morbidité et de mortalité élevé [97].



XI. PREVENTION

I. PREVENTION

La prévention de l'infection par HTLV est fondamentale, et particulièrement l'HTLV de type 1 qui est responsable de pathologies graves voire fatales, surtout au niveau des régions endémiques. La connaissance des principales voies de transmission du virus a permis de mettre en place des méthodes de prévention efficaces.

Puisque les maladies causées par l'HTLV évoluent sur une longue durée, leur coût financier est très élevé, pour l'individu, la famille et le système de santé, et du fait de l'absence de vaccin contre les virus HTLV, l'éducation et le conseil des individus et des populations restent d'une importance primordiale.

Cependant, le premier programme de prévention a été fondé par le gouvernement japonais en 1987, nommé ATL Prevention Program (APP). Ce système se base sur un dépistage systématique et permanent chez toutes les femmes enceintes et tous les donneurs de sang. Ce dernier se repose sur le fait de recommander aux femmes porteuses du virus d'éviter d'allaiter.

L'arrêt de l'allaitement ou le contrôle de sa durée des enfants nés de mères séropositives reste une des mesures les plus efficaces pour couper la chaîne de transmission verticale de ce virus.

Mais dans les pays de forte endémie comme l'Afrique l'ensemble de ces mesures de prévention ne peuvent pas être appliquées facilement, puisque la malnutrition constitue toujours un véritable problème et d'éviter l'allaitement dans ces conditions reste assez difficile.

Par contre, la notion de l'arrêt de l'allaitement ou le contrôle de sa durée des enfants nés de mères séropositives a été appliqué dans plusieurs régions endémiques, comme le cas du Japon et certains pays des Caraïbes et de l'Amérique de sud

Pour la transmission sexuelle de l'HTLV, il est recommandé comme toute les maladies sexuellement transmissibles d'utiliser les préservatifs. Par ailleurs, il n'existe actuellement aucun moyen pour prévenir la transmission transplacentaire du virus. Au Japon, il a été instauré un service d'aide et de conseils pour les couples sérodiscordants, dans l'intention de réduire la prévalence HTLV [36].

Et à propos du risque de transmission par voie sanguine, notamment lors de transfusions, le dépistage systématique et permanent des donneurs de sang a permis diminuer largement le risque de contamination par cette voie [98], en plus du dépistage, le risque de contamination par le virus HTLV a été réduit au maximum virus lors de l'utilisation de sang déleucocyté.

En France, dans les lactariums et lors des dons d'organes il est obligatoire de rechercher la notion d'une infection par HTLV-1 et/ou 2 [98].

Dernièrement, en ce qui concerne la transmission par voie injectable chez les toxicomanes, le seul moyen de prévention à l'heure actuelle est leur information et **la mise à leur disposition de seringues à usage unique.**

Enfin, Les mesures de prévention constituent actuellement les meilleures solutions pour lutter contre les infections par l'HTLV.



CONCLUSION

Les infections à HTLV sont des affections rares qui restent le plus souvent asymptomatiques dans 90% des cas, mais leur évolution à long terme peut induire chez certaines personnes des pathologies graves voire mortelles, telles que la Leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte (ATLL), et la paraparésie spastique tropicale/myélopathie associée à HTLV-1 (TSP/HAM). A l'heure actuelle, tous les traitements contre l'ATLL et notamment les antiviraux ont fait des progrès importants et assez satisfaisants, surtout contre les formes indolentes et chroniques de la maladie, par contre, les thérapies restent décevantes en ce qui concerne les malades atteints de TSP/HAM, et reposent principalement sur des traitements symptomatiques.

Cependant le seul moyen pour réduire la transmission et le taux de prévalence dans les régions à forte endémie est de sensibiliser les populations et de renforcer les programmes de dépistage, en mettant en œuvre les moyens de prévention possible, comme les préservatifs, l'arrêt de l'allaitement des enfants nés de mères séropositives...



RESUMES

RESUME

Titre : les infections à HTLV : diagnostic virologique et prise en charge

Auteur : LAAYOUNI Khaoula

Mots clés : Rétrovirus, HTLV, leucémie à cellules T de l'adulte, paraparésie spastique tropicale

Le virus lymphotrope à cellules T humaines (HTLV) est le premier oncorétrovirus humain à être découvert en 1980, depuis 4 types ont été définis: HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 et HTLV-4. On estime qu'environ 15 à 20 millions d'individus sont infectés par le virus dans le monde. Cependant, le virus HTLV-1 n'est pas omniprésent, mais il est présent dans le monde entier avec des zones de forte endémie. Il a été reconnu comme l'agent étiologique d'une néoplasie lymphocytaire sévère appelée leucémie à cellules T de l'adulte (ATL) et d'une maladie neurologique inflammatoire (myélopathie associée au HTLV-1 / paraparésie spastique tropicale [HAM / TSP]), ainsi qu'une uvéite antérieure, et une dermatite infectieuse. Le virus possède une stabilité génétique remarquable et infecte essentiellement les cellules T CD4 + CD8 +, in vivo, et il se réplique principalement par expansion clonale des cellules infectées. L'HTLV-II est endémique dans plusieurs régions d'Amérique et d'Afrique, surtout chez certains groupes de toxicomanes par voie intraveineuse. Peu de cas de neuromyélopathie chronique ont été associés au HTLV-2 mais il n'est pas lié à une lymphoprolifération maligne. Les virus HTLV-3 et HTLV-4 ont été découverts récemment au Cameroun, mais leur pouvoir pathogène reste méconnu. Le diagnostic virologique se fait principalement par la détection des anticorps spécifiques.

Cependant, un certain nombre de thérapies semblent efficaces et améliorent le pronostic, mais restent insuffisantes, et pour cela d'autres études sont continuellement en réalisation afin de trouver une stratégie thérapeutique optimale et améliorer le pronostic des patients. Par conséquent, la prévention de la transmission du virus reste le seul moyen efficace et avantageux.

ABSTRACT

Title : HTLV infections: virological diagnosis and treatment.

Author : LAAYOUNI Khaoula

Keywords : retrovirus, HTLV, adult T-cell leukemia, tropical Spastic paraparesis

Human T-cell lymphotropic virus (HTLV) is the first human oncoretrovirus to be discovered in 1980, since 4 types have been defined: HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 and HTLV-4. It is estimated that around 15-20 million individuals are infected with the virus in the world. However, It is not a ubiquitous virus, but it is present with clusters of high endemicity throughout the world. It has been recognized as the etiologic agent of a severe lymphocytic neoplasia : adult T-cell leukemia (ATL) and an inflammatory neurological disease (HTLV-1 associated myelopathy / tropical spastic paraparesis [HAM / TSP]), It is also associated with some cases of anterior uveitis, and infectious dermatitis. The virus has a remarkable genetic stability and It infects primarily CD4 + CD8 + T-cells, in vivo, and replicates primarily by clonal expansion of infected cells. HTLV-2 is mainly endemic in several parts of America and Africa especially in certain groups of intravenous drug users. Few cases of chronic neuromyelopathy have been associated with HTLV-2 but it is not linked to malignant lymphoproliferation. The HTLV-3 and HTLV-4 viruses were recently discovered in Cameroon, but their pathogenicity remains unknown. Virological diagnosis is made mainly by the detection of specific antibodies.

However, a number of therapies appear to be effective and improve the prognosis, but remain insufficient, and further studies are continually being carried out to find an optimal therapeutic strategy and improve prognosis of patients. Therefore, preventing the transmission of the virus remains the only effective and advantageous way.

ملخص

العنوان: تشخيص وعلاج فيروس الخلايا اللمفاوية التائية البشرية

الكاتب: لعيني خولة

الكلمات المفتاحية: الفيروسات القهقرية، فيروس الخلايا اللمفاوية التائية البشرية، ابيضاض الدم في الخلايا التائية البالغة، الشلل التشنجي

يعد فيروس الخلايا اللمفاوية التائية البشرية أول فيروس قهقري للورم البشري، اكتشف عام 1980، وم تحديد 4 انواع. تشير التقديرات الى ان حوالي 15 الى 20 مليون شخص مصابون بالفيروس في العالم. ان النوع الأول من الفيروس متواجد في جميع أنحاء العالم مع مناطق عالية التوطن. فهو يعتبر كعامل مسبب للأورام اللمفاوية الشديدة والتي تسمى بابيضاض الدم للخلايا التائية البالغة ويسبب كذلك المرض العصبي الالتهابي المسمى اعتلال النخاع الشوكي/ الشلل التشنجي الاستوائي المرتبط بالنوع الأول من فيروس الخلايا اللمفاوية التائية البشرية، وكذلك التهاب العنقية الأمامي والتهابات الجلد. يتميز الفيروس باستقرار جيني ملحوظ ويصيب في الجسم الحي الخلايا اللمفاوية CD8+ و CD4+ في المقام الأول، ويتكاثر بشكل أساسي عن طريق التوسع النسيلي للخلايا المصابة بالفيروس. اما النوع الثاني من الفيروس فهو مستوطن في أجزاء كثيرة من أمريكا وأفريقيا، وخاصة في مجموعات معينة من متعاطي المخدرات عن طريق الحقن. ارتبط هذا النوع بحالات قليلة من اعتلال النخاع العصبي المزمن، ولكنها غير مرتبطة بانتشار اللمفاويات الخبيثة. فيما يخص النوعين الثالث والرابع فقد اكتشفا مؤخرا في الكامرون، إلا أن الأمراض المرتبطة بها لا تزال غير معروفة. يتم التشخيص الفيروسي بشكل أساسي عن طريق الكشف عن الأجسام المضادة.

ومع ذلك، يبدو أن عددا من العلاجات فعالة الى حد الساعة وتحسن الإنذار، لكنها لا تزال غير كافية، لذلك فإن مجموعة من الدراسات لا تزال طور الإنجاز بشكل مستمر، من أجل ايجاد استراتيجية علاجية مثالية، لذلك فإن وسائل منع انتقال الفيروس تظل الطريقة الوحيدة والفعالة للحد من انتشاره.



BIBLIOGRAPHIE

- [1] **Javier, RT, et Butel, JS.** The History of Tumor Virology, (2008). 68, 7693–7706.
- [2] **Rous, P (1911).** A SARCOMA OF THE FOWL TRANSMISSIBLE BY AN AGENTSEPARABLE FROM THE TUMOR CELLS. Med. 13, 397–411.
- [3] **Epstein, M.A., Henle, G., et al.** MORPHOLOGICAL AND BIOLOGICAL STUDIES ON A VIRUS IN CULTURED LYMPHOBLAST FROM BURKITT’S LYMPHOMA (1965). Med. 121, 761–770.
- [4] **Gessain, A.** [Human retrovirus HTLV-1: descriptive and molecular epidemiology, origin, evolution, diagnostics and associated diseases] (2011). Société de Pathologie exotique, 1990 104, 167–180.
- [5] **Uchiyama T, et al (1977):** clinical and hematologic features of 16 cases. Blood,;50:481–92.
- [6] **Poiesz BJ, et al.** ‘Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma’. Proceeding of the National Academy of Sciences of USA, (1980), 77:7415–9.
- [7] **Hinuma Y, et al** ‘Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera’. . Proceeding of the National Academy of Sciences of USA (1981), 78:6476–80.

- [8] **Levine A.** Viruses (1991) New York: Scientific American Library.
- [9] **Gessain, A**(1984). HTLV antibodies in patients with non-Hodgkin lymphomas in Martinique. *Lancet* 1, 1183-1184
- [10] **Osame, M (1986).** HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1, 1031-1032
- [11] **Kalyanaraman, V. S**(1982). A new subtype of human T-cell leukemia virus HTLV-II associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Lancet* 218, 571-573
- [12] **M.Q. king, M.J. Adams (2011)** « Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of viruses»
- [13] **Mahieux, R. Gessain. A**(2011). HTLV-3/STLV-3 and HTLV-4 viruses: discovery, epidemiology, serology and molecular aspects. *Journal of Virology* 3, 1074-1090, doi:10.3390/v3071074.
- [14] **Rosen, C.A, Sodroski, JG., Willems, et al (1986).** ‘The 3’ region of bovine leukemia virus genome encodes a transactivator protein’. *The EMBO JOURNAL*, 5 : 2585–2589.
- [15] **Gessain, A, G. de Thé (1996).** ‘Geographic and molecular epidemiology of primate T lymphotropic retroviruses: HTLV-I, HTLV-II, STLV-I, STLV-PP, and PTLV-L’. *Advances in Virus Research* 47, 377–426
- [16] **Gessain, A, and Mahieux R. (2000).** ‘Epidemiology, origin and genetic diversity of HTLV- retrovirus and STLV-1 simian affiliated retrovirus’. *Société de Pathologie exotique*. 1990 93, 163– 171.

- [17] **I.J. Koralnik, et al (1994).** ‘Phylogenetic associations of human and simian T-cell leukemia/lymphotropic virus I strains: evidence for interspecies transmission..’, *journal of virology* 68, 2693–2707.
- [18] **Switzer William M, Salemi M., et al (2009).** ‘Ancient, independent evolution and distinct molecular features of the novel human T-lymphotropic virus type 4’..
- [19] **Isao Miyochi, (1981).** ‘Type C virus particules in a cord T-cell line derived by co-cultivating normal human cord leukocytes and human leukemic T cells’, p : 2.
- [20] **A. Gessain, (août 2004).** ‘Rétrovirus humains HTLV-1 et HTLV-2’. *Infect.*, vol. 1, no 3, p. 203 220, , doi: 10.1016/j.emcmi.2004.04.001.
- [21] **Grigsby I.F, Zhang W, et al (2010).** ‘Biophysical analysis of HTLV-1 particles reveals novel insights into particle morphology and Gag stoichiometry’. *Retrovirology* 7, 75.
- [22] **Cao S., Maldonado J.O.,et al (2015).** ‘Analysis of human T-cell leukemia virus type 1 particles by using cryo-electron tomography’. *Journal of Virology.* 89,2430–2435.
- [23] **Verdonck K. González E. et al (2007).** ‘Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledg about an ancient infection’. *Lancet Infectious diseases*, 7, 266–281.
- [24] **Ruggero K, Guffanti A, et al (2014).** ‘Small noncoding RNAs in cells transformed by human T-cell leukemia virus type 1: a role for a tRNA fragment as a primer for reverse transcriptase’. 88, 3612–3622.

- [25] **Lairmore M.D, et al (2012)**. ‘Mechanisms of human T lymphotropic virus type 1 transmission and disease’. *Current Opinion in Virology*. 2, 474–481.
- [26] **M. Seiki, M. Yoshida et al(juin 1983)**. ‘ Human adult T-cell leukemia virus: complete nucleotide sequence of the provirus genome integrated in leukemia cell DNA’, *Proceeding of the National Academy of Sciences of USA* no 12, doi: 10.1073/pnas.80.12.3618.
- [27] **P. Kannian and P L. Green (sept 2010)**. ‘Human T Lymphotropic Virus Type 1: Molecular Biology and Oncogenesis ‘, doi: 10.3390/v2092037.
- [28] **I.J.Koralnik, A.Guessain (1994)**, ‘virus HTLV-1 : structure et fonction des protéines de la région pX’.
- [29] **Mesnard J.M. et Barbeau B (2015)**. ‘Does chronic infection in retroviruses have a sense?’.
- [30] **Hino S**. ‘Establishment of the milk-born transmission as a key factor for the peculiar endemicity of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1): the ATL Prevention Program Nagasaki’. (2011). 87, 152–166.
- [31] **Li H.-C, Biggar, R.J., et al (2004)**. ‘Provirus load in breast milk and risk of mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I’. 1275–1278.
- [32] **R J Biggar (janv 2006)**. ‘Human Leukocyte Antigen Concordance and the Transmission Risk via Breast-Feeding of Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1’, *THE JOURNAL OF Infectious diseases*. vol. 193, no 2, p. 277 282,..

- [33] **Kajiyama ,W, Kashiwagi S., et al (1986).** ‘Intrafamilial transmission of adulte T cell leukemia virus’. 851–857.
- [34] **De Thé G et al (1993).** ‘An HTLV-I vaccin: why, how, for whom?’. AIDS Research and Human Retroviruses 9, 381–386.
- [35] **Gessain A, Cassar O (2012).** ‘Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection’. Frontiers in Microbiology. 3, 388
- [36] **Paiva A, Casseb J (2014).** ‘Sexual transmission of human T-cell lymphotropic virus type I’..
- [37] **Paun L, et al (1994).** ‘HTLV-I in Romania’. Haematol. 52, 117–118.
- [38] **Yamaguchi K (1994).** ‘Human T-lymphotropic virus type I in Japan’. The Lancet 343, 213–216
- [39] **Ghez D., Lepelletier Y., et al (2006).** ‘Neuropilin-1 is involved in human T-cell lymphotropic virus type I entry’. 80, 6844–6854
- [40] **Jones K.S, Petrow-Sadowski C., et al (2005).** ‘Heparan sulfate proteoglycan mediate attachEment and entry of human T-cell leukemia virus type I virions into CD4+ T cells’.. 12692–12702.
- [41] **Manel N., Kim F.J., et al (2003).** ‘The ubiquitous glucose transporter GLUT-1 is a receptor for HTLV’. 115, 449–459.
- [42] **Martin J. L., Maldonado, J. O., Mueller, J. D., Zhang, W. Mansky, L. M (2016).** ‘Molecular Studies of HTLV-1 Replication: Update’.
- [43] **Richardson J.H., Edwards A.J., et al (1990).** ‘In vivo cellular tropismof human T-cell leukaemia virus type I’.. 5682–5687.

- [44] **Nagai M., et al (2001).** ‘CD8(+) T cells are an in vivo reservoir for human T-cell lymphotropic virus type I’. *Blood* 98, 1858–1861.
- [45] **Ye J, Xie L, Green PL (2003).** ‘Tax and overlapping rex sequences do not confer the distinct transformation tropisms of human T-cell leukaemia virus types I and II’. *Journal of Virology* 77,7728–7735.
- [46] **Satou Y, Utsunomiya. A, Tanabe. J, Nakagawa. M, Nosaka. K, Matsuoka. M (2012).** ‘HTLV-1 modulates the frequency and phenotype of FoxP3+CD4+ T cells in virus-infected Individuals’.
- [47] **Szymocha R., Brisson C., et al (2000a).** ‘Long-term effects of HTLV-1 on brain astrocytes: sustained expression of Tax-1 associated with synthesis of inflammatory mediators’. *Journal of Neurovirology*: 6, 350–357.
- [48] **Szymocha R., Akaoka H., Brisson C, et al (2000b).** ‘Astrocytic alterations induced by HTLV type 1-infected T lymphocytes: a role for Tax-1 and tumor necrosis factor alpha’...
- [49] **Hoxie J.A., et al (1984).** ‘Infection of human endothelial cells by human T-cell leukemia virus type I’. *Proceeding of the National Academy of Sciences of USA*
- [50] **Toulza F., et al(2010).** ‘Human T-lymphotropic virus type 1-induced CC chemokine ligand 22 maintains a high frequency of functional FoxP3+ regulatory T cells’.
- [51] **Matsuoka M and Jeang K.T. (2011).** ‘Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) and leukemic transformation: viral infectivity, Tax, HBZ and therapy’. *Oncogene* 30, 1379–1389.

- [52] **Satou Y., Yasunaga J.-I., et al (2011).** ‘HTLV-I bZIP factor induces T-cell lymphoma and systemic inflammation in vivo’. PLOS PATHOGENS
- [53] **Wencker M., Sausse C., et al(2007).** ‘Human T-cell leukemia virus type I Tax proteine down-regulates pre-T-cell receptor alpha gene transcription in human immature thymocytes’. Journal of Virology. 81, 301–308.
- [54] **Banerjee P., et al (2010).** ‘Hematopoietic stem cells and retroviral infection’. Retrovirology 7, 8.
- [55] **Popovic M., Sarin P.S, et al (1983).** ‘Isolation and transmission of human retrovirus (human t-cell leukemia virus)’. Science 219, 856–859.
- [56] **Igakura T., Stinchcombe J.C., et al (2003).** ‘Spread of HTLV-I between lymphocytes by virus-induced polarization of the cytoskeleton’. Science 299, 1713–1716
- [57] **Barnard A.L., et al (2005).** ‘Engagement of specific T-cell surface molecules regulate cytoskeletal polarisation in HTLV-I-infected lymphocytes’. Blood 106, 988–995.
- [58] **Piguet V and Sattentau Q. (2004).** ‘Dangerous liaisons at the virological synapse’. J. Clin. Invest. 114, 605–610.
- [59] **Nejmeddine M., Negi V.S., et al (2009).** ‘HTLV-I-Tax and ICAM-1 act on T-cell signal pathways to polarize the microtubule-organizing center at the virological synapse’. Blood 114, 1016–1025.

- [60] **Van Prooyen N., Gold H., et al (2010).** ‘Human T-cell leukemia virus type I p8 protein increases cellular conduits and virus transmission’ Proceedings of the national sciences USA
- [61] **Pais-Correia AM., Sachse M., et al (2010).** ‘Biofilm-like extracellular viral assemblies mediate HTLV-1 cell-to-cell transmission at virological synapses’. Nature Medecine. 16, 83–89.
- [62] **Zane L., et al (2009).** ‘Clonal expansion of HTLV-1 infected cells depends on the CD4 vs CD8 phenotype’. Frontiers in Bioscience 14, 3935–3941.
- [63] **Tanaka G., Okayama A., et al (2005).** ‘The clonal expansion of human T lymphotropic virus type 1-infected T cells: a comparison between seroconverters and long-term carriers’. The journal of infectious diseases
- [64] **Cook L.B., et al (2013).** ‘HTLV-I: Persistence and Pathogenesis’. Virology 435, 131–140

- [65] **Lemasson I., Lewis M.R., et al (2007).** ‘‘Human T-Cell Leukemia Virus Type I (HTLV1) bZIP Protein Interacts with the Cellular Transcription Factor CREB To Inhibit HTLV-1 Transcription’’. *Journal of Virolog.* 81, 1543–1553.
- [66] **Journon C and Mahieux R. (2011).** ‘‘ HTLV-I and innate immunity’’. *Viruses* 3, 1374–1394.
- [67] **Qayyum S. ET Choi J.K. (2014).** Adult T-cell leukaemia/lymphoma’’.
 [68] **Matsuoka M. (2005).** ‘‘Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) infection and the onset of adult T-cell leukemia (ATL)’’. *Retrovirology* 2, 27.
- [69] **Goncalves D.U., Proetti F.A., et al (2010).** ‘‘Epidemiology, Treatment, and Prevention of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1-Associated Diseases’’.
 [70] **Lyra-da-Silva J.O., de Mello Gonzaga Y.B., et al (2012).** ‘‘Adult T-cell leukemia/lymphoma: a case report of primary cutaneous tumoral type’’.
 [71] **Olindo S., Cabre P., et al (2006).** [Natural history of human T-lymphotropic virus 1-associated myelopathy: a 14-year follow-up study].
 [72] **Takahashi T, et al (2000).** ‘‘ Clinical features of human T-lymphotropic virus type I uveitis: a long-term followup’’ . *Ocular Immunology and Inflammation* 8(4) :235–41
 [73] **Desdouits M, Cassar O, et al.. (2011).** ‘‘Immunohistochemical and virological features of HTLV-1-associated myosites: a study of 13 patients from West Indies and Africa’’.

- [74] **Beilke M.A. (2012).** [Retroviral coinfections: HIV and HTLV: taking stock of more than a quarter century of research]. *Retroviruses* 28, 139–147.
- [75] **Kristien Verdonck, González, E., et al (2009).** “Comparison of three ELISAs for the routine diagnosis of human T-lymphotropic virus infection in a highprevalence setting in Peru”. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 103, 420–422.
- [76] **Varma M, et al. (1995).** [Enhanced specificity of truncated transmembrane proteine for serologic confirmation of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-1) and HTLV-II infections by Western blot (immunoblot) assay containing recombinant envelope glycoproteins].
- [77] **Vet J.A., Majithia A.R., et al (1999).** “Multiplex detection of four pathogenic retroviruses using molecular beacons”.
- [78] **Casoli C., et al (2014).** “Proviral load determination of HTLV-1 and HTLV- β in patients’ peripheral blood mononuclear cells by real-time PCR. *Methods Mol*”. *Biol. Clifton NJ* 1087, 315–323.
- [79] **Iwanaga M., Watanab T., Utsunomya A., Okayama, A., Uchimaru K., Ogata, M., Kikuchi, H., Sagara, Y., Uozumi, K (2010).** [Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan]. *Blood* 116, 1211–1219.

- [80] **Notomi Tsugunori, Okayama Hiroto, Masubuchi Harumi, Yonekawa T, Watanabe K (2000).** Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Research*. 28 (12): 63-e63.
- [81] **C. Benoit, A. Wang, S. Evrard, P. Graveleau and F. Bourdain (2017)..** ‘‘Leuco-encéphalopathie extensive due à une infection à HTLV-1’’
- [82] **Gessain A., Saal F., et al (1990).** ‘‘Cell surface phenotype and human T lymphotropic virus type 1 antigen expression in 12 T cell lines derived from peripheral blood and cerebrospinal fluid of West Indian, Guyanese and African patients with tropical spastic paraparesis’’. *Journal of General Virology*. 71, 333–341.

- [83] **Tsukasaki K., Hermine O., et al (2009).** ‘‘Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting’’.
- [84] **Taylor G. P et M. Matsuoka. (2005).** [Natural history of adult T-cell leukemia/lymphoma and approaches to therapy]. *Oncogene* 24:6047–6057.
- [85] **R. Nasr, et al 2016.** [Leucémie-lymphome à cellules T de l’adulte due au rétrovirus HTLV-1 : avancées thérapeutiques 35 ans après sa découverte]
- [86] **Ishida T., Hishizawa, M., et al (2013).** Impact of graft-versus-host disease on allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T cell leukemia-lymphoma focusing on preconditioning regimens: nationwide retrospective study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 19, 1731–1739.
- [87] **C. ISHIKAWA, et al (avr, 2020),** [Evaluation of artesunate for the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma], doi: 10.1016/j.ejphar.2020.172953

- [88] **D. Nakano (2017)**. [Screening of promising chemotherapeutic candidates from plants against human adult T-cell leukemia/lymphoma (V): coumarins and alkaloids from *Boenninghausenia japonica* and *Ruta graveolens*],. doi: 10.1007/s11418-016-1046-5.
- [89] **Nakano D., et al (2015)**. ‘‘Screening of promising chemotherapeutic candidates from plants against human adult T-cell leukemia/lymphoma: phenanthroindolizidine alkaloids from *Tylophora tanakae* leaves’’. *Journal of Nature Medecine*
- [90] **Gessain A and Mahieux R. (2012)**. ‘‘Tropical spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy: clinical, epidemiological, virological and therapeutic aspects’’.
- [91] **Izumo S., et al (1996)**. ‘‘Interferon-alpha is effective in HTLV-I-associated myelopathy: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial’’. *Neurology* 46, 1016–1021
- [92] **Tsutsumi S., Sato T., et al (2019)**. ‘‘Real-world clinical course of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Japan’’. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 14, 227.
- [93] **Coler-Reilly A. L. G., Y et al (2016)**. ‘‘Nation-wide epidemiological study of Japanese patients with rare viral myelopathy using novel registration system (HAM-net)’’. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 11 ;
- [94] **J. Yamauchi, N. Araya, (fév, 2021)**, ‘‘An update on human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) focusing on clinical and laboratory biomarkers’’, doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107669.

- [95] **Martin F., Castro H., et al (2012).** “Ciclosporin A proof of concept study in patients with active, progressive HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis”. PLoS Neglected Tropical Diseases
- [96] **Taylor G.P., Goon P., et al (2006).** “Zidovudine plus lamivudine in Human T-Lymphotropic Virus type-I-associated myelopathy: a randomised trial”. *Retrovirology* 3, 63.
- [97] **F. Martin, et al (2014).** « Inflammatory manifestations of HTLV-1 and their therapeutic options », *Expert Review of Clinical Immunology*, vol. 10, no 11, p. 1531-1546, nov., doi: 10.1586/1744666X.2014.966690.
- [98] **Laperche S., et al (2015).** ‘[Blood transfusion: control of infectious risks’. *Presse Médicale Paris Fr.* 1983 44, 189–199.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 84

سنة : 2021

تشخيص وعلاج فيروس الخلايا اللمفاوية التائية البشرية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة خولة لعيوني
المزودة في 03 مارس 1993 بفاس

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الفيروسات القهقرية؛ فيروس الخلايا اللمفاوية التائية البشرية؛ ابيضاض الدم في الخلايا التائية البالغة الشلل التنسجي

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد ميمون زوهدي أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
مشرف	السيد ياسين سخوخ أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
عضو	السيد أحمد كاوري أستاذ في طب الأطفال
عضو	السيدة سعيدة طلال أستاذة في الكيمياء الحيوية
عضو	السيدة مريم الشادلي أستاذة في علم الأحياء الدقيقة