PARTIE III

Manifestations neurologiques associées à HTLV en zone tropicale

Virus HTLV-1 et myélopathie chronique : épidémiologie moléculaire et étude des transcripts viraux *in vivo*

A. GESSAIN, I. KORALNIK, R.C. GALLO, G. FRANCHINI

Institut Pasteur, Paris, France.

L'HTLV-1 (Human T-lymphotropic virus type 1), agent étiologique des leucémies T de l'adulte (ATL) est aussi fréquemment associé, dans les zones tropicales et au Japon, à une myélopathie chronique dénommée "paraparésie spastique tropicale/myélopathie associée à HTLV-1(PST/HAM)". Pour mieux comprendre la pathogénie de cette affection, nous avons d'une part comparé les séquences HTLV-1 présentes chez des PST/HAM, des ATL et des porteurs sains, d'autre part recherché la présence *in vivo* de transcripts viraux HTLV-1 dans les lymphocytes du sang périphérique (LSP) de PST/HAM.

L'étude épidémiologie moléculaire a été réalisée chez 15 PST/HAM, 10 ATL, et 10 séropositifs d'origine géographique variée (Antilles, Amérique du Sud, Afrique de l'Ouest et Centrale et Mélanésie). 522 bases de la région *env* du virus codant pour la gp21 ont été amplifiées par PCR, à partir de l'ADN génomique des LSP de ces sujets. Les produits de PCR ont été clonés et séquencés. La détection des transcripts viraux a été effectuée d'une part par une technique d'hybridation *in situ*, d'autre part par PCR sur l'ADN complémentaire (RT-PCR) obtenu à partir de l'ARN total des LSP de 8 PST/HAM.

L'analyse de 140 clones a permis :

- de découvrir l'existence de variants moléculaires de l'HTLV-1 au Zaïre et en Mélanésie :

- de prouver que ces variants pouvaient être présents chez des patients ayant une PST/HAM :
- de démontrer que la variabilité génomique du virus est plus liée à l'origine géographique du patient qu'à sa pathologie, cela au moins pour la gp21;
- enfin, l'analyse de cette région génomique n'a pas permis de détecter une séquence spécifique des PST/HAM par rapport aux ATL et aux séropositifs.

Une expression virale HTLV-1 a été détectée *in vivo* dans le cas de PST/HAM par RT-PCR quel que soit le stade évolutif de la maladie. Par ailleurs, le clonage moléculaire de ces produits d'amplification a permis de découvrir l'existence de nouveaux sites d'épissage, dans le génome HTLV-1. Enfin, par hybridation *in situ*, une expression virale a été détectée à un niveau élevé dans environ 1 cellule sur 5 000.

La comparaison sur le plan qualitatif et quantitatif des différents transcripts viraux présents dans les PST/HAM avec ceux des ATL et des séropositifs devrait permettre de mieux comprendre les événements moléculaires qui entraînent l'apparition de telle ou telle maladie chez un sujet infecté. Par ailleurs, l'obtention de modèles animaux et de clones moléculaires infectieux HTLV-1 est une priorité pour tester la signification biologique des différences observées au niveau des séquences virales provenant de PST/HAM et d'ATL.

Valeur effective de la sérologie et de la PCR pour la détection d'HTLV-1 et 2 au Gabon

```
E. DELAPORTE*, N. MONPLAISIR**, J. LOUWAGIE*, M. PEETERS*, B. LAROUZE***, L. D'AURIOL**, J.P. LOUIS****, A. TREBUCQ****, Y. MARTIN-PREVEL****, H. VAN HEUVERSWYN*, P. PIOT*
```

- * Institute of Tropical Medicine or Innogenetics, Antwerp, Belgium.
- ** Genset, Paris, France.
- *** Hôpital Claude Bernard, Paris, France.
- **** OCEAC, Yaoundé, Cameroun.
- ***** CIRM, Franceville, Gabon.

Le diagnostic sérologique de l'infection à HTLV-1 est basé le plus souvent sur le dépistage par un test ELISA suivi d'une confirmation par *Western blot*. Mais cette stratégie n'est pas sans problème. En effet le *Western blot* manque de sensibilité pour diagnostiquer les anticorps dirigés contre l'enveloppe du HTLV alors que leur présence fait partie de critères de positivité proposés par l'OMS. Ce manque de sensibilité a pour résultat de générer un nombre relativement important de résultats indéterminés.

Un deuxième problème lié à cette stratégie diagnostique est que l'on ne peut différencier infection à HTLV-1 et à HTLV-2. A la différence de HTLV-1 aucune pathologie n'a été clairement rapportée à HTLV-2; de plus l'épidémiologie de ce virus n'est encore que partiellement connue, particulièrement en Afrique. Récemment des tests sérologiques utilisant des peptides synthétiques et des protéines recombinantes ont été proposés pour confirmer et différencier infection à HTLV-1 et à HTLV-2 avec, semble-t-il, d'excellents résultats mais ces tests ne sont pas encore largement disponibles.

La PCR permet quant à elle le diagnostic direct d'infection à HTLV ainsi que son typage 1 ou 2. Elle permet aussi le diagnostic d'éventuelle infection séronégative. Or,

pour expliquer la courbe de séroprévalence HTLV qui augmente avec l'âge, il a été proposé comme explication que cela pouvait être le résultat d'une contamination en bas âge suivie d'une séroconversion tardive. Si cette hypothèse se confirme, la PCR pourrait diagnostiquer de telles infections avant la séroconversion.

En 1988, nous avons mené une douzaine d'enquêtes de séroprévalence HTLV-1 dans la population générale de 5 pays d'Afrique Centrale. Pour toutes ces enquêtes les populations étaient sélectionnées par sondage en grappe. Cette étude a montré l'existence d'un gradient croissant Nord/Sud de séropositivité atteignant près de 10 % dans les populations de la forêt équatoriale du Sud Cameroun, de Guinée Equatoriale et du Gabon. A Libreville, la capitale, la séroprévalence était d'environ 5 % . La méthode sérologique utilisée était l'ELISA avec confirmation par Western blot. Compte tenu des problèmes liés à la sérologie, nous avons entrepris une nouvelle enquête par sondage en grappe à Libreville en utilisant cette fois la PCR comme moyen diagnostic.

Les objectifs spécifiques de cette étude étaient de déterminer la prévalence des virus HTLV-1 et HTLV-2 par PCR, de comparer les résultats obtenus par PCR à ceux de la sérologie, de préciser la signification des sérologies dites indéterminées par *Western blot* d'évaluer si dans la population générale la notion d'infection à HTLV séronégative est une réalité épidémiologique et d'évaluer la faisabilité et l'utilité d'enquêtes épidémiologiques utilisant la PCR comme moyen diagnostic.

Méthodes

Cette enquête a eu lieu en février 1989 et porté sur 322 adultes asymptomatiques sélectionnés par sondage en grappe. Après l'interrogatoire et le consentement de chaque personne, du sang était prélevé sur tubes héparinés de 10 cc. Pour chaque prélèvement, l'isolement de lymphocytes a été effectué au centre INT de Franceville. Le diagnostic sérologique reposait comme pour nos enquêtes précédentes sur l'ELISA et le Western blot. Les Western blots ont été interprétés selon les critères proposés par le fabriquant pour lesquels la présence d'anticorps anti-P19 et P24 dirigés contre le core viral suffit et selon les critères proposés par l'OMS pour lesquels la présence d'anticorps anti-enveloppe est indispensable. En leur absence et en présence d'anticorps dirigés seulement contre ce core viral, le sérum est dit indéterminé.

Compte tenu des problèmes de contamination possible par le PCR, les échantillons ont été analysés à Paris, à Gersey et à Anvers. A Paris, la totalité des échantillons, soit 322, ont été testés avec deux différents couples de "primer" pour la région gag et pol. Le typage était basé sur l'utilisation d'une souche spécifique pol. A Anvers, 134 échantillons sélectionnés au hasard ont été testés pour la région Tax avec souche spécifique HTLV-1 et HTLV-2.

Résultats

Par ELISA, 35 sérums sur 322 testés ont été trouvés positifs. Les 35 sérums ont été testés par *Western blot*. Selon les critères de positivité utilisés les résultats étaient bien différents. Avec les stricts critères de l'OMS, 8 sérums étaient positifs, soit 2,5 %, et 25

étaient indéterminés. Avec les critères du fabricant, c'est-à-dire la présence d'au moins la P19 et la P24, les résultats étaient bien différents, puisque 26, soit 8,1 %, étaient considérés comme positifs et 7 comme indéterminés.

Par PCR, 13 échantillons, soit 4 %, ont été trouvés positifs de façon répétitive, il s'agissait de 12 HTLV-1 et de 1 HTLV-2.

Discussion

Si l'on compare les résultats obtenus par la PCR à ceux de la sérologie utilisant les critères OMS, on s'aperçoit que les 8 sérums positifs par *Western blot* ont été retrouvés positifs par PCR, mais que 4 sur 25 sérums indéterminés étaient également positifs. Enfin, un seul échantillon sur 289 négatifs en sérologie s'est avéré positif par PCR.

Parmi les 25 sérums indéterminés, 3 ont été diagnostiqués HTLV-1 et 1 était HTLV-2. Lorsqu'on compare les résultats PCR à la sérologie utilisant les critères de fabriquant, moins de la moitié des sérums considérés comme positifs par sérologie sont confirmés par PCR; ainsi, si l'on prend la PCR comme méthode de référence, la sérologie avec les critères OMS a une spécificité de 100 % mais une sensibilité de 72,2 % tandis qu'avec les critères du fabriquant la spécificité n'est plus que de 95 % et la sensibilité de 92,8 %.

Ainsi, en utilisant la PCR, nous avons observé une prévalence HTLV de 4 % à Libreville, ce qui n'est pas significativement différent des 5 % précédemment rapportés et ce qui confirme donc nos résultats antérieurs. Les critères OMS pour l'interprétation des *Western blot* ont, dans notre expérience, une excellente spécificité mais 4 sérums sur 25 indéterminés étaient positifs par PCR.

L'infection par HTLV-1 semble prépondérante à Libreville mais le virus HTLV-2 était jusqu'alors considéré comme exclusivement un virus du Nouveau Monde. A ce jour, nous avons diagnostiqué par PCR 3 cas d'infection à HTLV-2 au Gabon. Les 2 autres personnes vivaient en zone rurale et ne présentaient aucun facteur de risque particulier. Cela montre que HTLV-2 est également présent en Afrique et son importance relative reste à étudier. Cette étude montre également que, dans le cadre d'enquêtes dans la population générale compte tenu du caractère rare des infections séronégatives, la PCR est indiquée pour confirmation et typage des échantillons trouvés positifs ou indéterminés par sérologie.

Cette étude a été réalisée avec la collaboration du Centre de Recherches de Franceville au Gabon, de l'OCEAC à Yaoundé, de Genset à Paris, des Instituts de Médecine Tropicale d'Anvers et de l'Hôpital Claude Bernard à Paris.



Paraplégies tropicales spastiques martiniquaises séronégatives pour l'HTLV-1

C. DESGRANGES*, M. D'INCAN, S. SOUCHE*, L. GROLIER**, D. SMADJA**, J.C. VERNANT**

*U 271 INSERM, Lyon, France.

L'HTLV-1 (Human T-lymphotropic virus type 1) fut le premier rétrovirus humain décrit par l'équipe de R. Gallo en 1981 [16].

Ce virus est étroitement associé à une maladie hématologique : la leucémie T de l'adulte ou ATL [8] décrite depuis 1977 dans le sud du Japon [22]. En 1985, Gessain et al. [6] ont démontré la présence d'anticorps anti-HTLV-1 dans environ 75 % des sérums de malades atteints de paraplégies hospitalisés dans le service de neurologie du Pr Vernant à Fort-de-France [25]. Cette maladie était localement connue sous le nom de "myélite martiniquaise", nommée par la suite "Tropical Spastic Paraparesis" ou TSP [24], puis "HTLV-1 associated myelopathy" ou HAM, lorsqu'elle fut identifiée au Japon, zone non tropicale [15]. Bien que le terme TSP/HAM ne soit pas entièrement satisfaisant, nous l'emploierons ici pour définir cette maladie. Dans les différentes zones du monde, cette maladie se présente avec les mêmes symptômes cliniques [19]. Le plus souvent, elle débute de manière insidieuse et son évolution est lente. Les symptômes initiaux peuvent conduire à des erreurs de diagnostic, car ils n'évoquent pas une neuropathie mais plus volontiers une maladie urinaire (dysurie, mictions impérieuses) ou rhumatologique (arthralgies, douleurs pseudoradiculaires). Mais, au cours du temps, la faiblesse et la spasticité des membres inférieurs apparaissent progressivement et évoluent vers la paraplégie spastique qui devient alors le signe clinique prédominant. La présence de hauts titres d'anticorps anti-HTLV-1 est devenue un marqueur biologique, relativement facile à uti-

^{**} Hôpital La Meynard, Fort-de-France, Martinique.

liser pour identifier cette maladie au moment du diagnostic. Cependant, il faut noter que, dans les zones endémiques, certains malades présentent tous les signes cliniques de TSP/HAM mais ne possèdent pas d'anticorps anti-HTLV-1 détectables par les méthodes classiques de sérologie utilisées actuellement. Les pourcentages de malades séropositifs varient de 64 % à 90 % selon différentes études réalisées en Jamaïque, aux Seychelles, en Colombie et dans les îles françaises des Caraïbes [6, 18, 20, 25, 28]. La présence du génome HTLV a été décrite dans certains cas isolés de malades séronégatifs, avec des amorces ne permettant souvent pas de préciser s'il s'agissait de l'HTLV-1 ou 2 [1, 3, 7].

Environ 250 cas de TSP/HAM sont actuellement répertoriés en Martinique et nous avons étudié plus particulièrement 12 sujets ne possédant pas d'anticorps anti-HTLV-1, avec les tests ELISA conventionnels, mais présentant des symptômes identiques à ceux des malades TSP/HAM ayant une sérologie HTLV-1 positive.

Les critères de diagnostic adoptés correspondent à ceux établis en 1988 à Kagoshima par le groupe OMS de l'HTLV-1 et maladies associées [17].

Une étude des paramètres immunologiques et virologiques de ces 12 malades TSP/HAM ayant une sérologie HTLV-1 ELISA négative sera présentée comparativement à celle de 13 malades cliniquement identiques ayant une sérologie positive.

Etude sérologique des 2 groupes de malades

Les anticorps anti-HTLV-1 totaux ont été détectés par 3 méthodes différentes :

- un test ELISA commercial classique (EIA, Abbott Laboratories Chicago, II, USA),
- un test d'immunofluorescence indirecte sur différentes lignées de cellules HTLV-1 positives (MT2, C91PL, HUT102),
 - un test de Western blot (Cambridge Biotech Worcester, Il USA).

La présence des anticorps anti-tax a été mise en évidence à l'aide d'un *Western blot* préparé avec de la protéine tax exprimée dans des cellules Cos7 transfectées avec le vecteur d'expression pSG5 contenant la séquence codante du gène *tax* (pSGtax, cette construction nous a été aimablement fournie par P. Jalinot de l'ENS de Lyon). L'extrait nucléaire de ces cellules Cos7 transfectées, contenant la protéine tax, après migration par électrophorèse sur gel de polyacylamide à 10 %, a été transféré sur nitrocellulose et les sérums des malades analysés à une dilution au 1/100ème en *Western blot*.

Le Tableau I montre que les 12 sérums séronégatifs en ELISA pour une dilution au 1/40 ne dépassent jamais une valeur de 0,2 en densité optique, la valeur seuil du sérum HTLV-1 positif étant de 0,5. Ces sérums sont négatifs en anti-HTLV-1 aussi bien pour les Igs totales que pour les IgMs, la révélation du test ELISA ayant été faite avec un conjugué anti-immunoglobulines totales ou simplement anti-IgMs. Pour les 13 sérums de malades séropositifs, en revanche, les valeurs en anti-Ig totales spécifiques varient pour une dilution au 1/40 de 1,113 à 1,771 pour 3 sérums et dépassent une valeur de 2 pour les 10 autres sérums. Tous ont des IgGs anti-HTLV-1 à des taux relativement élevés, 5 de ces sérums contiennent des IgMs spécifiques de l'HTLV-1 et 8 des IgA à des taux non négligeables (Tableau II).

Les titres en immunofluorescence sont relativement parallèles aux valeurs en ELISA et varient de 1/160 à 1/20480 pour les sérums des malades séropositifs et sont tous inférieurs à 1/20 pour les séronégatifs (Tableau I). Ces titres sont identiques sur les différentes lignées utilisées.

Tableau I. Anticorps anti-HTLV-1 des sérums de malades TSP/HAM.

Patient N°	Elisa OD	IF titer	Antı-tax atb	Neutralisation
n° 1 F/54	> 2	5120	++	320
n° 4 F/67	1,719	320	+	< 20
n° 6 F/41	> 2	2560	+	80
n° 10 M/22	> 2	10240	++	5120
n° 14 F/74	> 2	640	-	160
n° 17 F/49	> 2	20480	+++	10240
n° 22 F/52	> 2	2560	-	320
n° 30 F/65	> 2	1280	+	320
n° 34 F/47	1,113	320	+	160
n° 41 M/45	1,771	160	-	160
n° 44 F/43	> 2	1280	++++	1280
n° 48 M/52	> 2	2560	+++	5120
n° 50 M/68	> 2	320	++	160
n° 3 F/21	0,083	< 20	-	< 20
n° 5 M /67	0,069	< 20	-	< 20
n° 15 F/54	0,164	< 20	-	< 20
n° 18 M/58	0,112	< 20	-	< 20
n° 19 F/49	0,103	< 20	-	< 20
n° 20 F/41	0,094	< 20	-	< 20
n° 23 F/57	0,192	< 20	-	< 20
n° 24 F/54	0,166	< 20	-	< 20
n° 36 F/28	0,108	< 20	-	< 20
n° 45 M/36	0,068	< 20	-	< 20
n° 46 M/76	0,167	< 20	-	< 20
n° 51 F/43	0,076	< 20	-	< 20
controls	0,102	< 20		< 20

Tableau II. Différentes classes d'Igs anti-HTLV-1 des sérums de malades TSP/HAM séropositifs.

	Elisa Anti-HTLV-1				
TSP HTLV-1 (+)	Ig totales	IgM	IgA	IgG	
n° 1	> 2	1,688	> 2	>2	
n° 4	1,719	0,233	0,208	1,367	
n° 6	> 2	0,259	0,244	> 2	
n° 10	> 2	0,3	0,344	> 2	
n° 14	> 2	0,155	0,548	> 2	
n° 17	> 2	0,787	> 2	> 2	
n° 22	> 2	0,151	0,298	> 2	
n° 30	> 2	0,216	0,628	> 2	
n° 34	1,113	0,215	0.182	0,841	
n° 41	1,771	0,576	0,199	1,219	
n° 44	> 2	0,355	> 2	> 2	
n° 48	> 2	0,296	0,916	> 2	
n° 50	> 2	0,194	0,443	> 2	

Les titres en immunofluorescence sont relativement parallèles aux valeurs en ELISA et varient de 1/160 à 1/20480 pour les sérums des malades séropositifs et sont tous inférieurs à 1/20 pour les séronégatifs (Tableau I). Ces titres sont identiques sur les différentes lignées utilisées.

Les taux d'IgS non spécifiques sont relativement homogènes entre les 2 groupes. Les taux d'IgGs et d'IgMs étant légèrement supérieurs aux valeurs témoins pour les sérums des malades séronégatifs, tandis que les IgAs sont plus élevés chez les sujets séropositifs. Le faible nombre de cas étudiés ne nous permet pas cependant de définir si ces valeurs sont significatives (Tableau III).

Tableau III. Taux d'Igs non spécifiques des différents groupes.

Igs : mg/ml	TSP/HAM +	TSP/HAM —	Témoins
IgG	11,54	15.66	13,71
IgM	1,93	2,71	2,48
IgA	4,62	3,45	3,44

Les Western blots Cambridge Biotech utilisés révèlent avec des profils particuliers les anticorps anti-HTLV-1 et 2. Les sérums des malades séropositifs possèdent toutes les bandes caractéristiques des différentes protéines de l'HTLV-1 tandis que, pour les sérums des malades séronégatifs, seules les bandes correspondant au profil spécifique du sérum HTLV-2 positif (gp21 et p24) sont présentes dans 8 sérums sur 12 (Tableau IV).

Tableau IV. Présence des bandes spécifiques de l'HTLV-1 et 2 en Western blots Cambridge Biotech.

N° malades	3	5	15	18	19	20	23	24	36	45	46	51	T II
p 24	+	-	-	+	+	+	+	+	?	+	_	+	+
gp 21 env	+	-	-	+	+	+	+	+	•)	+	-	+	+

Les Western blots mis au point au laboratoire pour détecter la présence d'anticorps anti-tax de l'HTLV-1 nous ont permis de détecter ces anticorps anti-tax jusqu'à la dilution du 1/2500 pour un sérum qui avait un titre en immunofluorescence de 1/1280 pour les anticorps anti-HTLV-1 totaux. Cette protéine régulatrice n'est pas visible sur les WB commerciaux ni en ELISA, car elle est présente en trop faible quantité dans les extraits cellulaires des cellules infectées *in vitro* par l'HTLV-1 et absente des préparations virales.

Parmi les sérums positifs pour l'HTLV-1, 10/13 possèdent des anticorps dirigés contre la protéine tax et présentent une bande visible sur le blot avec une plus ou moins grande réactivité; les 3 sérums négatifs ne sont pas ceux qui ont les titres en anticorps anti-HTLV-1 les plus faibles. En revanche, aucun des sérums anti-HTLV-1 négatifs ne réagit sur les blots avec la protéine tax (Tableau I).

Une activité biologique neutralisante vis-à-vis de l'HTLV-1, qui est la capacité à inhiber la formation de syncytia entre les cellules productrices de virus (C91PL) et des cellules ayant la propriété de fixer ce virus sur leur membrane (cellules 81-66/45), a été recherchée dans tous ces sérums [14]. Aucun des sérums négatifs en ELISA n'a montré une capacité à inhiber la formation de syncytia, tandis que 12/13 sérums positifs ont

montré une activité inhibitrice à des titres variant de 1/80 à 1/10240 selon les sérums (Tableau I). Ce test met surtout en évidence la présence d'anticorps dirigés contre les protéines d'enveloppe de l'HTLV-1 qui souvent sont représentées en faible quantité sur les blots ou en ELISA.

En conclusion, aucun anticorps anti-HTLV-1 n'a pu être détecté, avec différentes techniques, dans les sérums de 12 malades présentant les mêmes signes cliniques que 13 autres ayant une TSP/HAM et possédant des anticorps anti-HTLV-1 à des titres relativement élevés. En revanche, des profils identiques à ceux des sérums positifs en HTLV-2 ont pu être identifiés sur des *Western blots* contenant de la protéine recombinante rgp21e par les sérums séronégatifs en ELISA.

Recherche de la présence du génome HTLV-1 et 2 dans les lymphocytes des 12 malades HTLV-1 séronégatifs

L'ADN génomique a été extrait à partir des lymphocytes périphériques purifiés à partir de 20 ml de sang de chacun des 12 malades TSP/HAM HTLV-1 séronégatifs et de 10 sujets sains martiniquais adultes HTLV-1 séronégatifs.

- L'ADN a été extrait après traitement au SDS, à la proteinase K et au phénol/chloroforme. Cette extraction a été réalisée directement à l'Hôpital de la Meynard en Martinique dans un laboratoire ne travaillant pas sur l'HTLV-1, pour éviter tous risques de contamination.
- Le génome HTLV-1 a été recherché dans ces ADNs par la technique d'amplification génique ou *polymerase chain reaction* (PCR) [21] avec les amorces précédemment décrites [2, 4, 13]. Au cours d'une 1ère étape, 1μg d'ADN est dénaturé à 94 °C pendant 10 minutes dans 50 μl d'une solution contenant 50 pmol des différentes amorces spécifiques de l'HTLV-1 et du gène *HLA* [9], 200 μmol/l de chaque dNTP (dATP, dGTP, dCTP, dTTP), 50 mmol/l de KCL, 10 mmol/l de Tris (pH 8,3), 10 mmol/l de MgC12 et 1,5 unités de taq-polymérase. Dans un 2ème temps, les amorces et l'ADN précédemment dénaturé sont mis dans des conditions d'hybridation par diminution de la température à 52 °C 1 minute, puis la réaction d'élongation se fait à 72 °C 1 minute, suivie à nouveau par une nouvelle dénaturation de 1 minute à 94 °C et cela pendant 35 cycles qui se terminent par une phase d'élongation de 10 minutes à 72 °C. L'appareil utilisé est l'automate pour PCR de Perkin-Elmer Cetus. Les produits d'amplification sont analysés après électrophorèse sur gel d'agarose à 2 %, visualisés sous les ultraviolets après coloration au bromure d'éthidium ou par autoradiographie après transfert sur filtre de nylon et hybridation avec une sonde marquée au P32.

Tous les ADNs ont été amplifiés avec des amorces du gène *HLA-DQ* pour montrer la présence d'ADNs amplifiables ainsi que l'absence d'inhibiteurs de la réaction.

- Après 35 cycles d'amplification, en détection à l'aide du bromure d'éthidium, 2 prélèvements se sont révélés clairement positifs de façon répétitive et un plus légèrement, avec les amorces situées dans la région tax de l'HTLV-1 et 2, 3 faiblement avec les amorces situées dans la région pol 1 et 2 ; En revanche, aucune bande spécifique visible n'a été identifiée avec les amorces des régions pol de l'HTLV-1 ou de l'HTLV-2.

En autoradiographie, nous n'avons obtenu des résultats interprétables que pour deux sondes, qui confirment les observations précédentes ; 5 prélèvements sont positifs pour le gène *tax 1* et 2, tandis que tous sont négatifs pour le gène *pol 1*.

La pathogenèse des TSP/HAM n'est pas encore clairement connue, l'HTLV-1 a certainement un rôle important dans l'établissement aussi bien que dans l'évolution de cette maladie, mais les cas ne possédant pas d'anticorps anti-HTLV-1 posent un problème.

Il est possible que les tests utilisés, tels que l'ELISA, ne soient pas assez sensibles pour la détection de ces anticorps présents seulement l'état de trace. Par ailleurs, seuls des anticorps dirigés contre des protéines particulières, tax ou env, et contenues en faible quantité dans les tests actuellement utilisés pouvaient être présents chez ces malades. C'est pour cela que nous avons recherché ces anticorps avec des tests riches en protéine tax, pour les anti-tax [5] et sensibles et spécifiques pour les anti-env (test d'inhibition de formation de syncytia). Aucun des sérums négatifs ne s'est révélé être positif dans ces tests, contrairement aux sérums positifs. L'évaluation de nombreux tests de dépistage de routine de l'HTLV-1 et 2 a montré qu'il était encore à l'heure actuelle difficile de se prononcer en faveur d'un test particulier [12] ; en revanche le WB de Cambridge Biotech semble détecter avec la même sensibilité les réactivités HTLV-1 et 2 [26]. Il est possible que de faibles taux d'anticorps anti-HTLV-2 n'aient pu être détectés avec le test ELISA Abbot tandis que le WB contenant de la gp21 recombinante les aient mis en évidence. De nouveaux tests mis récemment sur le marché et utilisant des peptides recombinants qui permettent de différencier le type 1 du 2 vont être utilisés, ainsi que des tests biologiques avec des cellules HTLV-2 positives.

La détection de séquences virales spécifiques de l'HTLV-1 ou 2 par PCR simple a été possible chez 4 ou 5 de ces patients séronégatifs. Ces techniques sont capables de mettre en évidence des quantités d'ADN de l'ordre de 10-4µg pour les amorces des régions pol et de 10-6µg pour les régions tax dans nos conditions expérimentales, ce qui correspond à 30 et 0,3 copies de génome HTLV-1 respectivement par µg d'ADN amplifié.

Dans tous les cas, ces patients contenaient moins de copies d'ADN spécifiques de l'HTLV que les malades séropositifs [2, 4, 13] où, après 30 cycles d'amplification, les bandes spécifiques sont toujours visibles sur gel d'agarose.

Avec si peu de génome présent, la réplication virale est certainement limitée et insuffisante pour permettre une réponse immune en anticorps spécifiques.

Par ailleurs, la séquence provirale pour ces cas HTLV-1 séronégatifs n'ayant pas encore été établie, nous ne pouvons affirmer que ce provirus est de l'HTLV-2 ni éliminer la possibilité de délétions dans les régions pol d'un provirus de type 1 ou 2 ou d'un virus apparenté, entraînant une réponse immune partielle contre les protéines du *Western blot* utilisé. Ces différents prélèvements vont être étudiés avec des amorces situées dans différentes zones du génome viral 1 et 2, et le séquençage des différentes zones amplifiées sera réalisé pour clarifier ce problème d'identification proviral chez ces patients.

Cette réponse en anticorps pourrait aussi être limitée ou transitoire en relation avec des déterminants HLA du sujet [23]. Des observations récentes [27] ont montré que des lapins nés de mères HTLV-1 séropositives pouvaient être porteurs du virus en ayant ou non des anticorps anti-HTLV-1, et cela en relation avec des déterminants génétiques.

Une étude récente a mis en évidence la présence du génome HTLV-1 et 2 dans un certain cas de TSP/HAM au Japon [10], en revanche une autre équipe japonaise n'a pas retrouvé d'anticorps spécifiques de l'HTLV-1 ou 2 dans ces sérums avec un test ELISA utilisant des peptides spécifiques de l'HTLV-1 ou 2 [11]. Notre étude bien que préliminaire, pour ces cas de TSP/HAM séronégatifs, montre qu'avec des techniques suffisamment sensibles de sérologie et de PCR, le génome HTLV-1 ou 2 d'un virus proche entier ou délété serait présent, dans les zones endémiques, chez ces malades et aurait, à un moment donné, un rôle important dans l'étiologie de cette maladie.

Références

- D'Auriol L., Vernant J.C., Ouka M., Nerienet E., Buisson G., Neisson-Vernant C., Galibert F., Monplaisir N. (1990). Diagnostic of HTLV-1 infected seronegative neurological patients by polymerase chain reaction in Martinique. *Nouv Rev Fr Hematol*; 32: 113-116.
- 2. Bangham C.R.M., Daenke S., Phillips R.E., Cruickshank J.K., Bell J.I. (1988). Enzymatic amplification of exogenous and endogenous retroviral sequences from DNA of patients with tropical spastic paraparesis. *Embo J*; 13: 4179-4184.
- 3. Bhagavati S., Ehrlich G., Kula R.W., Kwok S.B.A., Sninsky J.J., Udani V., Poiesz B. (1988). Detection of human T-cell lymphoma/leukemia virus type 1 DNA in spinal fluid and blood of patients with chronic progressive myelopathy. *N Engl J Med*; 318:1141-1147.
- 4. Desgranges C., Bechet J.M., Couderc L.J., Caubarrere I., Vernant J.C. (1990). Detection of HTLV-1 DNA by polymerase chain reaction in alveolar lymphocytes of patients with tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis* ; 160 : 162-163.
- Ehrlich G., Glaser J.B., Abbott M.A., Slamon D.J., Keith D., Sliwkowski M., Brandis J., Keitelman E., Teramoto Y., Papsidero L., Simpkins H., Sninsky J.J., Poiesz B. (1989). Detection of anti-HTLV-1 tax antibodies in HTLV-1 enzyme-linked immunosorbent assay negative individuals. *Blood*; 74: 1066-1072.
- Gessain A., Barin F., Vernant J.C., Gout O., Calender A., De Thé G. (1985). Antibodies to human T-lymphotropic virus type 1 in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet*; 2: 407-410.
- Haettich B., Desgranges C., Veillon L., Prier A., Kaplan G. (1991). Intérêt de l'amplification génique (polymerase chain reaction) dans l'identification des manifestations neurologiques associées au HTLV-1. Presse Med: 14:661.
- 8. Hinuma Y., Nagata K., Hanaoka M., Nakai M., Matsumoto T., Kinoshita K., Shirakawa S., Miyoshi I. (1981). Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Natl Acad Sci USA*; 79: 6476-6480.
- 9. Horn G.T., Bugawan T.L., Long C.M., Erlich H.A. (1988). Allelic sequence variation of the HLA-DQ loci: relationship to serology and to insulin-dependent diabetes susceptibility. *Proc Natl Acad Sci USA*; 85: 6012-6016.
- 10. Kira J.I., Koyanagi Y., Hamakado T., Itomaya Y., Yamamoto N. (1991). Goto 1 HTLV-2 in patients with HTLV-1-associated myelopathy. *Lancet*; 1:64-65.
- 11. Kiyokawa T., Yamaguchi K., Nishimura Y., Yoshiki., Takatsuki K. (1991). Lack of anti-HTLV-2 seropositivity in HTLV-1-associated myelopathy and adult T-cell leukemia. *Lancet*; 1:451.
- 12. Kline R.L., Brothers T., Halsey N., Boulos R., Lairmore M.D., Quinn T.C. (1991). Evaluation of enzyme immunoassays for antibody to human T-lymphotropic viruses type 1/2. *Lancet*; 1 : 30-33
- 13. Kwork S., Ehrlich G., Poiesz B., Kalish R., Sninsky J.J. (1988). Enzymatic amplification of HTLV-1 viral sequences from peripheral blood mononuclear cells and infected tissues. *Blood*; 72:1117-1123.
- 14. Nagy K., Cheingsong-Popov R., Weiss R. (1983). Human T-cell leukemia virus type 1: induction of syncytia and inhibition by patient's sera. *Int J Cancer*; 32: 321-328.
- 15. Osame M., Usuku K., Izumo S., Ijichi N., Amitani H., Igata A., Matsumoto M., Tara M. (1986). HTLV-1 associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet*; 1:1031-1032.
- 16. Poiesz B.J., Ruscetti F., Gazdar A.F., Bunn P.A., Minna J.D., Gallo R.C. (1980). Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*; 77: 7415-7419.
- 17. Report from the Scientific Group on HTLV-1 Infection and its associated diseases, converned by the Regional Office for the Western Pacific of World Health Organisation in Kagoshima (1989). Japan, 10-15 December 1988. *Weekly Epidemiol Rech*; 49:382.

- 18. Rodgers-Johnson P., Morgan O., Mora, et al. (1988). The role of HTLV-1 in tropical spastic paraparesis in Jamaica. Ann Neurol; 23 (suppl.) S121.
- 19. Roman G.C., Osmane M. (1988). Identity of HTLV-1-associated tropical spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy. *Lancet*; 1:651-652.
- Roman G.C., Schoenberg B.S., Madden D.L., et al. (1987). Human T-lymphotropic virus type-1 antibodies in the serum of patients with spastic paraparesis in the Seychelles. Arch Neurol; 44: 605-607.
- Saiki R.K., Gelfand D.H., Stoffel S., Scharf S.J., Higuchi R., Horn G.T., Mullis K.B., Erlich H.A. (1988). Primer directed enzymatic amplification with a thermostable DNA polymerase. *Science*; 239: 487-491.
- 22. Takatsuki K., Uchiyama T., Sagawa K., Jodoi J. (1977). Adult T-cell leukemia in Japan. In: Seno S., ed. *Topics in Hematology*. Excepta Medica, Amsterdam: 73-79.
- Usuku K., Sonoda S., Osame M., Yashiki S., Takahashi K., Matsumoto M., Sawada T., Tsuji K., Tara M., Igata A. (1988). HLA haplotypes-linked high immune responsiveness against HTLV-1 in HTLV-1-associated myelopathy: comparison with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Ann Neurol*; 23 (suppl.): 143-150.
- Vernant J.C., Gessain A., Gout O., Maurs L., Buisson G., Barin F., Calender A., De Thé G. (1986). Paraparésies spastiques tropicales en Martinique. Haute prévalence d'anticorps HTLV-1. Presse Med; 15: 419-422.
- 25. Vernant J.C., Maurs L., Gessain A., Barin F., Gout O., Delaporte J.M., Sanhadji K., Buisson G., De Thé G. (1987). Endemic tropical spastic paraparesis associated with human lymphotropic virus type 1: a clinical and sero-epidemiological study of 25 cases. *Ann Neurol*: 21: 123-130.
- Wikyor S.Z., Pate E.J., Weiss S.H., Gohd R.S., Correa P., Fontham E.T., Hanchard B., Biggar R.J., Blattner W.A. (1991). Sensitivity of HTLV-1 antiboby assays for HTLV-2. *Lancet*; 1: 512-513.
- 27. Yamade I., Ishiguro T., Seto A. (1990). Infection without antibody response in mother-to-child transmission of HTLV-1 in rabbits. *J Med Virol*; 33: 268-272.
- 28. Zaninovic V., Arango C., Biojo R., et al. (1988). Tropical spastic paraparesis in Colombia. *Ann Neurol*; 23 (suppl.) S127.

Paraplégie associée à l'HTLV-1 en Martinique : étude clinique

D. SMADJA, L. GROLIER-BOIS, B. BUCHER, G.G. BUISSON, J.C. VERNANT

Hôpital La Meynard, Fort-de-France, Martinique.

Cette étude clinique porte sur les 227 cas de paraplégie associée à l'HTLV-1 (PAH) recensés dans le service de neurologie de Fort-de-France (Martinique). Elle se fixe les objectifs suivants :

- préciser la nature et la fréquence exacte des différentes catégories de signes et symptômes de la PAH.
- individualiser les sous-groupes de malades, notamment en fonction de la sévérité de la PAH.
- rechercher d'éventuels facteurs pronostiques cliniques, dans l'optique future d'essais thérapeutiques.

Patients et méthodes

Les patients sont originaires de Martinique (206), Guadeloupe (7), Guyane (7), Sainte-Lucie (3), Dominique (2), Haïti (1) et Madagascar (1). Ils répondent tous aux critères diagnostiques de PAH définis en décembre 1988 par le "Groupe scientifique d'étude du HTLV-1 et des maladies associées"[1], auxquels nous rajoutons la possibilité de mise en évidence de l'ADN proviral par PCR [2]. Les données recueillies sont :

 - âge, sexe, profession et région d'origine pour les Martiniquais (Nord Caraïbe, Sud Caraïbe, Nord Atlantique, Sud Caraïbe, Centre),

- date, mode d'installation (subaigu < 3 mois, chronique > 3 mois), nature des symptômes initiaux,
- données cliniques du premier examen dont stade du handicap moteur : stade 1 : marche peu ou pas perturbée ; stade 2 : marche difficile ; stade 3 : marche impossible,
 - signes systématiques associés (syndrome sec, alvéolite lymphocytaire).
 - L'analyse des données a été réalisée avec le logiciel Epi-Info.

Résultats

Sexe, âge de début, délai du diagnostic (Figure 1)

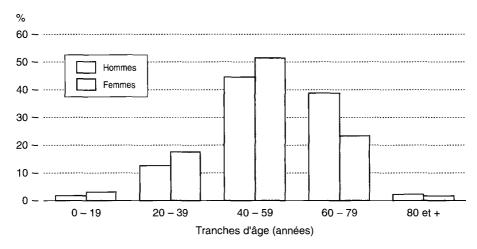


Figure 1 : Répartition selon le sexe et l'âge de début de la maladie (en %).

La prédominance féminine est, dans notre série, extrêmement nette (*sex-ratio H/F*: 0,45). La PAH se déclare en moyenne au début de la sixième décade (51,9 ans), un peu plus tôt chez la femme que chez l'homme. La répartition des âges de début est cependant assez étalée : ainsi, 40 % des cas masculins et 23 % des cas féminins débutent après 60 ans. Le stade du handicap au moment du premier examen ne semble pas corrélé à l'âge de début. Le délai moyen de diagnostic est d'autant plus allongé que la PAH est sévère (stade 1 : 4,5 ans, stade 2 : 6,5 ans, stade 3 : 9 ans).

Symptômes initiaux (Tableau I)

Tableau I. Symptômes initiaux selon le sexe (en %).

	Hommes (70)	Femmes(157)	2 sexes(227)
Moteurs	90	90	90
Urinaires	59	71	67
Lombosciatalgies	43	19	20
Arthralgies	23	19	20
Paresthésies	37	54	48

Ils sont classés en 5 catégories : moteurs (fatigabilité ou raideur des membres inférieurs à la marche), urinaires (mictions impérieuses, pollakiurie nocturne), douleurs comprenant des lombosciatalgies (parfois bien systématisées), et des arthralgies (touchant les grosses articulations des membres inférieurs), paresthésies (distales des membres inférieurs). Outre une plus grande fréquence des lombosciatalgies chez les hommes et des paresthésies chez les femmes, les symptômes initiaux sont similaires dans les deux sexes. Selon le stade du handicap, on note surtout l'absence au début de symptômes moteurs chez 22 % des patients du stade 1.

Donnés cliniques lors du premier examen médical (Tableau II)

Tableau II : Signes cliniques selon le sexe (en %).

Troubles	Hommes (70)	Femmes(157)	2 sexes(227)
Moteurs	96	96	96
Urinaires	65	76	73
Douleurs	62	60	61
Paresthésies	57	68	65

Aucune différence significative n'apparaît en fonction du sexe, tandis que, globalement, la fréquence des différentes catégories de troubles augmente selon le stade du handicap. Les signes urinaires affectent près des trois quarts des patients, les douleurs et les paresthésies plus de la moitié.

Autres paramètres étudiés : région d'origine, profession, mode d'installation, symptômes de début par catégorie, signes systémiques associés.

Seule l'existence de paresthésies au début et une profession agricole sont corrélées au stade 1 du handicap moteur.

Discussion

Age de début

La PAH débute à un âge moyen d'environ 50 ans, exceptionnellement avant 20 ans ou après 80 ans. La fréquence d'un début après 60 ans, notamment chez l'homme, est une notion d'importance capitale dans le cadre d'études viro-immunologiques comparant séropositifs asymptomatiques et malades. On ne peut, en effet, pas considérer comme définitif un statut de séropositif asymptomatique à quelque âge que ce soit, sauf après 80 ans.

Nature et fréquence des signes et symptômes de la PAH

Si les troubles moteurs de membres inférieurs sont bien entendu l'élément clinique principal de la PAH (96 % des cas), les signes "associés" – troubles urinaires, douleurs et paresthésies – concernent la majorité des patients et contribuent pour une large part au handicap lié à la PAH, d'autant que leur fréquence tend à augmenter au cours de l'évolution. Les troubles urinaires sont très importants à reconnaître car ils peuvent bénéficier d'une prise en charge spécifique [3].

Sous-groupes de malades

Le handicap moteur est très variable d'un malade à l'autre. Ainsi, après en moyenne six ans d'évolution, plus d'un malade sur trois est peu ou pas handicapé, seul un malade sur cinq est confiné au fauteuil roulant. Cette vision "statique" de la PAH ne tient cependant pas compte de l'évolutivité persistante de la maladie, qui est attestée par le doublement du délai de diagnostic entre les patients du stade 1 et ceux du stade 3. Il est probable que seule une période d'observation très longue permettra de valider la notion largement suggérée par la pratique clinique de sous-groupes en fonction de la sévérité et d'en préciser les fréquences respectives. L'individualisation en trois sous-groupes selon le stade du handicap moteur, bien qu'approximative, n'en constitue pas moins un outil indispensable dans la recherche de facteurs pronostiques.

Facteurs pronostiques

De notre étude, il ressort que les paramètres suivants ne semblent pas corrélés à la sévérité de la PAH : sexe, âge de début, mode d'installation des troubles, région d'origine, existence de signes moteurs, urinaires ou de douleurs au début, signes systémiques associés (syndrome sec, alvéolite lymphocytaire).

En revanche, semblent corrélées à une moindre sévérité de la PAH : une profession agricole, la présence de paresthésies au début, et surtout l'absence de symptômes moteurs au début. Affirmer leur absence chez des patients présentant des douleurs peut cependant représenter une difficulté. On peut en revanche affecter un bon pronostic aux formes ayant débuté par des troubles sphinctériens isolés.

Références

- 1. Osame M., Igata A., Matsumoto M. (1989). HTLV-1 associated myelopathy revisted. In: Roman G., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV 1 and the nervous system. Neurology and biology*. Vol 51, New York. Alan R Liss Inc., pp 213-223.
- 2. d'Auriol L., Vernant J-C, Ouka M., Nerienet E., Buisson G., Neisson-Vernant C., Galibert F., Montplaisir N. (1990). Diagnosis of HTLV-1 infected seronegative neurological patients by polymerase chain reaction amplification in Martinique. *Nouv Rev Fr Hematol*; 32: 113-116.
- 3. Hiyoshi T., Osame M., Moritoyo T., *et al.* (1987). Cystometric analysis of the urinary function of HTLV-1 associated myelopathy; a preliminary report. *Acta Med Univ Kagoshima*; 29 (1): 19-27.

La myélopathie associée au virus HTLV-1 au Pérou

L. TRELLES*, J. ALTAMIRANO*, L. LARRAURI*, I. PHILLIPS**, J. ESCAMILLA**

Divers travaux ont démontré l'association d'une paraplégie chronique à une infection par le rétrovirus HTLV-1 [3, 5, 6, 12, 14, 17].

Des études préliminaires [7, 21, 22] ont retrouvé la même association au Pérou où les paraplégies spastiques chroniques (PSC) ne sont pas rares. A partir de l'année 1989 nous avons entrepris une étude systématique des PSC au Pérou, dans le but de déterminer la fréquence de leur association au virus HTLV-1, la distribution géographique des cas positifs et l'origine de l'infestation.

Patients et méthodes

127 cas de PSC ont été réunis entre 1989 et 1991. Tous les patients ont été soumis au protocole suivant :

- examen clinique,
- examens du sang : hémogramme, hémoglobine, hématocrite, vitesse de sédimentation, glycémie, urémie, créatininémie, VDRL, FTA-abs, vitamine B12, acide folique,
- recherche virologique: ELISA pour HTLV-1 dans le sang, confirmation par *Western blot* des cas HTLV-1 positifs, herpès simple I et II, varicelle-zoster, rougeole, virus cytomégalique, virus Epstein-Barr.

^{*} Institut National de Sciences Neurologiques, Lima, Pérou.

^{**} Naval Medical Research Institute Detachment, Lima, Pérou.

Les malades consentants ont eu en plus:

- a : un examen du LCR avec sérologie HTLV-1,
- b : un examen électrophysiologique des nerfs périphériques.

En outre, 77 sujets non paraplégiques ont eu un dépistage viral. Parmi eux, il y avait 28 parents des malades séropositifs. Pendant la même période seuls deux cas de sclérose en plaques ont été observés.

Résultats

Fréquence de l'infection par le virus HTLV-1

68 (53,5 %) des 127 cas de PSC étaient séropositifs pour HTLV-1. 14 des 77 sujets non paraplégiques étaient également positifs ; ils étaient tous apparentés aux malades positifs (réunis en 7 familles).

Sexe, race et âge

La majorité des paraplégiques étaient des femmes (53/68). 8 des 14 porteurs sains étaient aussi des femmes. Le plus grand nombre des sujets positifs étaient des métis. Il y avait quelques caucasiens et un seul noir. L'âge moyen de début de la maladie était de 41 ans, avec des âges extrêmes de 11 et 78 ans.

Clinique

La maladie a commencé, chez tous les malades, de façon progressive. Les symptômes de début peuvent se diviser en subjectifs et objectifs. Parmi les premiers, on peut classer : une douleur lombaire, des sensations variables dans les membres inférieurs, surtout dans les pieds : brûlures, fourmillements, tuméfaction. Parmi les symptomes objectifs, il faut citer : des troubles de la marche et des troubles sphinctériens. Les altérations de la marche furent le premier symptôme dans la moitié des cas et elles étaient présentes dans tous les cas rencontrés.

L'examen neurologique a mis en évidence une paraparésie ou une paraplégie spastique. Bien que tous les malades aient eu une force musculaire normale aux membres supérieurs, la moitié présentait une hyperréflexie ostéotendineuse. Dans 15 % des cas, il y avait une hypoesthésie superficielle distale aux membres inférieurs et, dans 23 %, une diminution du sens de position des orteils.

Examen du LCR

Seulement 22 malades acceptèrent de subir une ponction lombaire. 21 d'entre eux avaient une pléiocytose lymphocytaire avec une moyenne de 17 cellules. 6 malades présentaient une légère hyperprotéinorachie. L'électrophorèse fut réalisée dans 8 cas avec 5 fois une augmentation des IgG, et une distribution oligoclonale chez 2 patients.

Examens du sang

Ils furent tous normaux, notamment le VDRL, le FTA-abs, la vitamine B12 et l'acide folique.

Electromyogramme (EMG)

Réalisé chez 47 malades, l'EMG a mis en évidence une polyneuropathie motrice chez 5 malades, une polyneuropathie mixte chez 5 autres, une mononeuropathie chez 4 et une multineuropathie chez 2. Il n'a pas été trouvé de neuropathie sensitive isolée.

Discussion et conclusions

La prévalence des PSC au Pérou est assez importante puisque nous avons pu réunir 127 cas en 3 ans. Plus d'une sur deux (53,5 %) était une myélopathie associée à HTLV-1.

Nos résultats en ce qui concerne le sexe le plus atteint, l'âge de début, la symptomatologie clinique et biologique, ainsi que l'évaluation neurophysiologique ne diffèrent pas de ceux rapportés dans la littérature [1, 2, 10, 11, 13, 15-19, 23, 24].

L'étude épidémiologique met en évidence les faits suivants :

- 1 Il n'y a pas d'Indiens originaires du Pérou, vivant en communautée close, atteints par le virus. En effet, bien que nous ayons eu la possibilité d'étudier des PSC chez des Indiens vivant dans des communautés closes isolées, nous n'avons pu rencontrer aucun sujet positif.
- 2 Les sujets positifs (paraplégiques ou non) viennent de Lima et de la région centrale des Andes, ainsi que de quelques ports situés au nord ou au sud de Lima.
- 3 La plus haute prévalence de positivité se retrouve dans les maisons closes du port de Lima ("el Callao"), où 21 % des prostituées sont atteintes.

Ces faits suggèrent que le virus a été importé au Pérou par des immigrants ou des sujets de passage. Bien que le virus se rencontre partout dans le monde [9], les principaux porteurs sont les Africains noirs et les Japonais. Ces deux populations sont abondantes au Pérou et il est bien possible qu'elles soient responsables d'une des vagues infestantes. Cependant, l'importante prévalence de l'infestation chez les prostituées de Callao fait penser qu'elles favorisent la diffusion de l'infection. Des marins porteurs du virus les auraient contaminées et à leur tour elles auraient transmis le virus à leurs clients, qui proviennent surtout de Lima et des régions qui ont un accès facile vers Lima. Il est remarquable que les malades non liméens proviennent des régions des Andes centrales parcourues par une route qui les relie à Lima. Les hommes infectés auraient transmis le virus à leurs femmes et celles-ci à leurs enfants, surtout à travers l'allaitement qui est apparemment la plus importante voie de transmission du virus [4]. La haute prévalence de la maladie chez les femmes pourrait s'expliquer par le fait qu'au Pérou l'allaitement des filles est plus prolongée que celui des garçons.

En faveur de cette hypothèse se trouve le fait fourni par l'étude de quelques familles dans lesquelles le père paraissait être à l'origine de l'infestation. Dans tous les cas où nous avons pu l'interroger, il s'avérait qu'il avait eu des relations avec les prostituées de Callao. Contre cette hypothèse est le fait que la femme transmet, sexuellement, plus rarement le virus que l'homme [8]. Cependant, l'étude des auteurs japonais a été faite chez des mères de famille dont les conditions de vie sexuelle sont très différentes de celles d'une prostituée qui a beaucoup plus de risques d'avoir les lésions vaginales (ulcères, infections) pouvant expliquer la présence de lymphocytes intravaginaux porteurs du virus.

Références

- Arimura K., Rosales P., Osame M., Igata A. (1987). Clinical electrophysiologic studies of HTLV-1 associated myelopathy. Arch Neurol; 44: 609.
- 2. Arimura K., Arimura Y., Yonenaga Y., et al. (1989). Clinical electrophysiologic findings in patients with HTLV-1 associated myelopathy. In: Roman G., Vernant J.C., Osame M., eds. HTLV-1 and the nervous system.. Alan R Liss Inc., New York: 245-252.
- 3. Gessain A., Barin F., Vernant J.C., et al. (1985). Antibodies to human T-lymphotropic virus type 1 in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet*: 2:407-409.
- 4. Hino S., Doi H. (1989). Mechanisms of HTLV-1 transmission. In: Roman G., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system*. Alan R Liss Inc., New York: 495-501.
- 5. Hirose S., Uemura Y., Fujishita M., *et al.* (1986). Isolation of HTLV-1 from cerebrospinal fluid of a patient with myelopathy. *Lancet*; 2:397-398.
- 6. Johnson R. (1987). Myelopathies and retroviral infections. Ann Neurol; 21: 113-116.
- 7. Johnson R., Griffin D., Arregui A., et al. (1987). Spastic paraparesis and human T lymphotropic virus type-1 infection in Peru. Ann Neurol; 23 (suppl): 151-155.
- 8. Kajiyama W., Kashiwagi S. (1989). Seroepidemiology or HTLV-1 in Japan. In: Roman G., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system.*. Alan R Liss Inc., New York: 505-516.
- 9. Levine P.H. (1989). What do we really know about the epidemiology of HTLV-1? In: Roman G., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system.*. Alan R Liss Inc., New York: 551-556.
- 10. Ludolph A.C., Hugon J., Roman G.C., et al. (1988). A clinical neurophysiologic study of tropical spastic paraparesis. Muscle and Nerve; 11:392.
- Nakasato O., Mori T., Okajima T. (1989). Sural nerve pathology in HTLV-1 associated myelopathy. In: Roman G., Vernant J.C., Osame M., eds. HTLV-1 and the nervous system.. Alan R Liss Inc., New York: 269-278.
- 12. Osame M., Usuku K., Izumo S., et al. (1986). HTLV-1 associated myelopathy, a new clinical entity. Lancet; 1:1031-1032.
- 13. Osame M., Igata A. Matsumoto M. (1989). HTLV-1 associated myelopathy (HAM) revisited. In: Roman G., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system.*. Alan R Liss Inc., New York: 213-226.
- 14. Rodgers-Johnson P. (1989). Tropical myeloneuropathies in Jamaica. In: Roman G., Vernant J.C., Osame M., eds, *HTLV-1 and the nervous system*.. Alan R Liss Inc., New York: 157-165.
- 15. Rodgers-Johnson P., Gajdusek D.C., Zaninovic V., et al. (1985). HTLV-1 and HTLV-3 antibodies and tropical spastic paraparesis. *Lancet*; 1:1247-1248.
- 16. Roman G. (1987). Retrovirus associated myelopathies. Arch Neurol; 44: 659-663.
- 17. Roman G.C., Osame M., Igata A. (1989). HTLV-1 associated myelopathy (HAM) and tropical spastic paraparesis (TSP). In: Roman G., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system.*. Alan R Liss Inc., New York: 93-98.
- 18. Roman G.C., Spencer P.S., Schœnberg B.S., *et al.* (1987). Tropical spastic paraparesis in the Seychelles islands: a clinical and a case-control neuroepidemiologic study. *Neurology*; 37: 1323-1328.
- 19. Roman G.C., Spencer P.S., Schenberg B.S., *et al.* (1987). Tropical spastic paraparesis in the Seychelles islands of the Indian Ocean: clinical, neurophysiologic and pathologic features. *Neurology* (suppl 1): 106.
- 20. Saito T., Osame M., Usuku K., *et al.* (1989). Oligoclonal immunoglobulin bandsand HTLV-1-associated myelopathy-detection by agarose isoelectric focusing, transfer to cellulose nitrate membrane and immunoperoxidase staining. In: Roman G., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system.*. Alan R Liss Inc., New York: 315-318.

- 21. Trelles L. (1989). Tropical spastic paraparesis in Peru. In: Roman G., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system*.. Alan R Liss Inc., New York: 157-165.
- 22. Trelles L., Altamirano J., Larrauri L., et al. (1987). La paraparesia espástica tropical. Rev Neuropsiquiat; 50: 147-15.
- 23. Valderrama R., Madrid R.E., Montesinos C., *et al.* (1989). Chronic progressive myeloneuro-pathies in an immigrant population in New York. In: Roman G., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system.*. Alan R Liss Inc., New York: 185-194.
- 24. Vernant J.C., Buisson G., Bellance R., et al. (1989). HTLV-1 associated paraplegias in Martinique. In: Roman G., Vernant J.C., Osame M., eds. HTLV-1 and the nervous system.. Alan R Liss Inc., New York: 99-102.

Rôle des rétrovirus HTLV-1, HIV-1, HIV-2 dans les paraparésies spastiques en Afrique de l'Ouest

H. RAMIANDRISOA*, M. DUMAS*, C. GIORDANO**, I.P. N'DIAYE***, E.K. GRUNITZKY****, J. KABORE*****, M. VERDIER*, F. DENIS*

```
* CHU, Limoges, France.
```

L'étroite association entre le virus HTLV-1 et une forme de paraparésie spastique (PS) est actuellement bien établie sous le nom de TSP/HAM (Paraparésie spastique tropicale myélopathie associée à HTLV-1). Ce lien a été décrit dans les Caraïbes, au Japon, en Amérique latine mais aussi aux Seychelles, aux Etats-Unis et en Europe [7, 11, 14]. En Afrique, hormis les cas d'épidémies de PS dus à la consommation de cassava au Mozambique [4] et des cas secondaires à des facteurs nutritionnels (avitaminose), la plupart des PS sans signe de compression restent d'étiologie inconnue.

Des études épidémiologiques entreprises en Afrique confirment pourtant la présence d'HTLV-1 avec des prévalences allant de 1 % à 20 %, mais les manifestations cliniques dues à ce virus sont rares, et notamment les PS, bien que quelques cas aient été décrits [8, 9, 17]. A partir de ces données, nous avons conduit une étude clinique et sérologique (recherche d'anticorps anti HTLV-1, anti HIV-1 et anti HIV-2) chez des patients atteints de PS et hospitalisés dans les services de neurologie des CHU de 4 villes d'Afrique de l'Ouest : Abidjan (Côte-d'Ivoire), Dakar (Sénégal), Lomé (Togo) et Ouagadougou (Burkina Faso).

^{**} CHU de Cocody, Abidjan, Côte-d'Ivoire.

^{***} CHU, Dakar, Sénégal

^{****} Faculté de Médecine, Lomé, Togo.

^{****} Hôpital Yaldago Ouedraogo, Ouagadougou, Burkina Faso.

Patients et méthodes

Patients

Quatre-vingt-deux patients hospitalisés entre mai 1987 et septembre 1989 avec le diagnostic initial de PS de cause indéterminée ont été inclus dans cette étude. Ces patients présentent une PS de survenue progressive, d'évolution chronique sans rémission ni poussée évolutive, souvent associée à des paresthésies, des déficits sensitifs superficiels, des douleurs lombaires et des troubles sphinctériens. Dans tous les cas, les examens complémentaires, lorsqu'ils ont pu être effectués, n'ont pas pu mettre en évidence une étiologie.

Méthodes

Chaque patient a eu un prélèvement de sérum et de LCR (liquide céphalo-rachidien). Ces prélèvements ont été immédiatement congelés à –20° C, puis acheminés par avion dans des caisses isothermes jusqu'à l'Institut de Neurologie Tropicale de Limoges. Les tests sérologiques ont été effectués dans le laboratoire de virologie de la Faculté de Médecine de Limoges.

Sérologie HTLV-1

Tous les sérums et les LCR ont été testés par la méthode ELISA (Abott HTLV-1 EIA : Abott Laboratories, Chicago, USA) utilisant les protéines virales obtenues à partir de la lignée HUT 102. Les résultats positifs ou douteux ont tous été confirmés par *Western blot* (WB). Ont été considérés comme positifs les sérums reconnaissant les protéines codées par le gène *gag* (p19, p24, p55) et par le gène *env* (gp46). Les sérums réagissant seulement avec les protéines du gène *gag* ont été analysés par Ripa [18].

Sérologie HIV-1, HIV-2

Une recherche systématique par ELISA a été également effectuée sur tous les prélèvements en utilisant un kit de dépistage de deuxième génération (Abott HIV-1 +2 EIA; Abott GmbH. Diagnostika, Wiesbaden, FRG). Les résultats positifs ou douteux ont été confirmés par WB (New Lav Blot 1 et 2; Diagnostics Pasteur, Marnes-la-Coquette, France). Ont été considérés positifs vis-à-vis d'HIV-1 les sérums reconnaissant une ou plusieurs protéines internes de core (p55, p25, p18) et une ou plusieurs protéines env (gp160, gp110, gp41), et vis-à-vis d'HIV-2, les sérums reconnaissant les protéines codées par le gène *env* (gp140, gp105, gp36) et *gag* (p56, p26, p16). On considère qu'il existe une double réactivité vis-à-vis à la fois d'HIV-1 et HIV-2 si les sérums reconnaissent les protéines d'enveloppe codées par les gènes *env* des deux virus. Tous les WB trouvés positifs ou douteux ont été systématiquement testés avec un nouveau peptide ELISA (Typing HIV Ab (1 et 2) Clonatec, Paris, France).

Autres examens

Une biopsie neuromusculaire a été pratiquée chaque fois que cela a été possible. Les prélèvements ont été envoyés et analysés dans le service de neurologie de Limoges.

Résultats

Parmi les 82 cas de PS d'étiologie indéterminée, 16 (19,5 %) patients possèdent des anticorps dirigés contre un rétrovirus : 13 (15,9 %) sont HTLV-1 positifs et 3 (3,7 %) HIV positifs (1 HIV-1; 2 HIV-1 et HIV-2). Parmi ces 13 cas HTLV-1 positifs, 6 (7,3 %) sont uniquement HTLV-1 positifs et 7 sont coinfectés (5 avec HIV-1; 2 avec HIV-2). L'âge moyen des patients est de 41,9 ans (26 à 61 ans). La symptomatologie est semblable à ce qui a été décrit dans la littérature et ne diffère pas de manière significative selon le profil sérologique. Il n'y a pas d'atteinte clinique sus-médullaire : dans tous les cas, l'examen des paires crâniennes, des voies cérébello-vestibulaires est normal. De même, aucun patient ne présentait des signes d'atteinte nerveuse périphérique. La biopsie neuromusculaire a été pratiquée chez 8 des 13 patients HTLV-1 positifs. Elle s'est avérée normale sauf chez un patient coinfecté (HTLV-1 et HIV-1) où il existe un infiltrat inflammatoire périartériolaire de type lympho-plasmohistiocytaire sans lésion des fibres myélinisées (J.M. Vallat).

Discussion

Sur le plan clinique, ces 13 cas de PST/HAM sont semblables à ceux décrits dans la littérature. L'âge moyen est de 41,9 ans, ce qui correspond à celui observé dans les Caraïbes et au Japon [11, 20]. En ce qui concerne la répartition par sexe, on ne retrouve pas la classique prédominance féminine ; cependant, compte tenu du petit nombre de patients, l'absence de sex-ratio a peu de valeur significative sur le plan épidémiologique. Le mode de début, la durée de l'affection, la symptomatologie et les signes cliniques sont comparables à ce qui a été précédemment décrit. Dans notre série, on note cependant une plus grande fréquence des algoparesthésies précédant l'installation des PST/HAM, alors qu'à l'opposé ce sont les phénomènes pseudo-rhumatismaux (lombalgies) qui annoncent plus souvent le tableau clinique en Martinique, à la Jamaïque ou aux Seychelles [12, 13, 20]. Enfin, les LCR des 13 patients possèdent tous une réactivité vis-à-vis d'HTLV-1 à l'exception d'un patient. Selon les critères de l'OMS, cette série ne comprendrait strictement que 12 PST/HAM.

La présence d'un infiltrat inflammatoire du nerf périphérique a déjà été relevée chez certains patients atteints de PST/HAM [16]. Dans notre unique cas, il est difficile d'affirmer la responsabilité d'HTLV-1 car le patient est également HIV-1 positif.

Au total, ces PS africaines ressemblent à celles observées dans les autres zones d'endémie à HTLV-1. Cependant, le taux de séropositivité d'HTLV-1 (15,9 %) et a fortiori celui d'HTLV-1 isolé (7,3 %) demeure très faible et sans commune mesure avec les chiffres relevés ailleurs où les taux sont au moins supérieurs à 70 % [13, 15, 20]. Ce phénomène devient encore plus évident si on analyse les taux par pays. Si le chiffre de 20 % observé en Côte-d'Ivoire reste significatif, il est impossible de tirer des conclusions sur ceux du Sénégal, du Burkina Faso et du Togo, étant donné la rareté des cas. Celle-ci a déjà été soulignée par d'autres auteurs dans ces mêmes pays [9, 17]. En revanche, ce n'est plus le cas au Zaïre [10] où semble exister un foyer important de PST/HAM ainsi qu'au Natal (Afrique du Sud) [3]. Finalement, HTLV-1 apparaît comme une cause possible mais rare des PS en Afrique de l'Ouest. Cette constatation est d'autant plus para-

doxale que d'une part l'Afrique constitue un des plus grands réservoirs d'HTLV-1 et que d'autre part, les données ethnologiques indiquent une prédilection des PST/HAM pour les sujets d'origine africaine [12, 21].

Cette série de 13 TSP/HAM se distingue aussi des autres par la présence de coinfections rétrovirales : 7 des 13 sujets HTLV-1 positifs sont également HIV positifs. Le type de test de confirmation (WB) utilisé nous permet de conclure qu'il s'agit bien de coinfections et non de réactions antigéniques croisées. Ce phénomène a été souvent décrit chez des sujets à risque (homosexuels, prostituées, toxicomanes par voie intraveineuse) [5] mais non chez les patients atteints de PS et vivant en dehors de l'Afrique. Pour le moment il semblerait ne concerner que les PS africaines. La signification de ces coinfections mérite donc d'être discutée.

En premier lieu, il peut s'agir d'une simple coïncidence puisque ces coinfections sont présentes dans la population saine et chez des patients atteints d'affections neurologiques variées [19]. De plus, si un des deux rétrovirus est impliqué dans le tableau clinique, il est difficile de préciser lequel, car les patients doublement infectés ne diffèrent ni sur le plan clinique ni par la formule du LCR des patients uniquement HTLV-1 positifs.

Si le virus HIV peut induire des PS, il s'agit en règle générale de tableaux de sclérose combinée de la moelle analogues à ceux des carences en vitamine B12. Cependant, la responsabilité d'HIV n'en est pas pour autant exclue car ses manifestations neurologiques n'ont pas encore été bien décrites chez les patients africains.

En dernier lieu, la coinfection pourrait favoriser l'acquisition d'une PS. La surinfection par HIV pourrait induire la réplication d'HTLV-1, mais cela n'a pas été démontré. En revanche, HTLV-1 est capable de transactiver le virus HIV. C'est ainsi que les surveillances épidémiologiques effectuées par Bartholomew *et al.* à Trinidad [2] montrent une évolution nettement plus rapide vers le SIDA chez les patients HTLV-1 et HIV-1 positifs par rapport à ceux qui sont uniquement HIV-1 positifs. Les coinfections HTLV-1 et HIV pourraient donc théoriquement exacerber les manifestations neurologiques liées aux différents types de virus. Cependant, seuls les examens neuropathologiques et l'apport de techniques telles que l'amplification génique pourraient peut-être déterminer si l'un des deux virus ou les deux sont impliqués dans la survenue des PS.

Conclusion

Des cas de PST/HAM existent en Afrique de l'Ouest et ressemblent à ceux décrits au Japon ou dans les Caraïbes. Cependant, ils s'en distinguent par deux caractéristiques : leur rareté (15,9 %) et la présence dans la moitié des cas de coinfections rétrovirales. Si l'explication de ces dernières reste pour l'instant obscure, plusieurs hypothèses peuvent être avancées en ce qui concerne leur rareté. D'une part, il est possible que la majorité des PS en Afrique de l'Ouest ne soit pas en relation avec le virus HTLV-1. Ces PS rentreraient dans le vaste cadre des NMT (neuromyélopathies tropicales), entité bien cernée actuellement et dont une des caractéristiques essentielles est l'absence de cause évidente [6]. D'autre part, il existe vraisemblablement une sous-estimation des cas de PST/HAM liée au type de recrutement des patients et à la faiblesse de la couverture sanitaire en Afrique. En effet, toutes les études menées jusqu'à présent ont été faites en majorité sur une population hospitalisée. Il est aussi évident que le nombre de cas de

PST/HAM diagnostiqués est en rapport avec la faible densité de neurologues en Afrique de l'Ouest.

Enfin, il n'est pas exclu qu'un certain nombre de ces PST/HAM présente une sérologie HTLV-1 négative ; l'infection par ce virus pourrait être alors mise en évidence par la technique de PCR (*polymerase chain reaction*) ainsi que l'ont démontré certains auteurs [1].

Références

- 1. D'Auriol L., Vernant J.C., Ouka M., *et al.* Diagnosis of HTLV-1 infected seronegative neurological patients by polymerase chain reaction amplification in Martinique. *Nouv Rev Fr Hematol*; 32:113-116.
- 2. Bartholomew C., Saxinger W.C., Clark J.W., *et al.* (1987). Transmission of HTLV-1 and HIV among homosexual men in Trinidad. *JAMA*; 257: 2604-2608.
- 3. Bhigjee A.I., Kelbe C., Haribhai H.C., *et al.* (1990). Myelopathy associated with human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) in Natal, South Africa. *Brain*; 113: 1307-1320.
- 4. Casadei E., Jansen P., Rodrigues A., *et al.* (1984). Mantakassa: an epidemic of spastic paraparesis associated with chronic cyanide intoxication in a cassava staple area of Mozambique. 2. Nutritional factors and hydrocyanic acid content of cassava products. *Bull Who*; 62: 485-492.
- 5. Cortes E., Detels R., Aboulafia D., et al. (1989). HIV-1, HIV-2 and HTLV-1 in high-risk groups in Brazil. N Engl J Med; 15:954-958
- Dumas M., Giordano C., N'Diaye I.P., et al. (1988). Le concept de neuromyélopathie tropicale. Bull Soc Path; 81: 183-188.
- 7. Gessain A., Barin F., Vernant C., et al. (1985). Antibodies to human T lymphotropic virus type 1 in patients with tropical spastic paraparesis. Lancet; 2: 107-109.
- 8. Giordano C., N'Diaye I.P., Mansour M., et al. (1989). HTLV-1 and neurological diseases in Sub-saharan Africa. In: Roman G.C., Vernant J.C., Osame M., eds. HTLV-1 and the nervous system. New York: Alan R Liss: 195-202.
- 9. Hugon J., Vallat J.M., Dumas M., *et al.* (1990). Low prevalence of HTLV-1 antibodies in the serum of patients from Ivory Coast with spastic paraparesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 53: 269.
- 10. Kazadi K., Goubeau P., Desmyter J., *et al.* (1990). A cluster of HTLV-1 associated tropical spastic paraparesis in Equateur (Zaïre): ethnic and familial distribution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 53: 4-10.
- 11. Osame M., Usuku K., Izumo S., et al. (1986). HTLV-1 associated myelopathy, a new clinical entity. Lancet; 1:1031-1032.
- 12. Rodgers-Johnson P., Morgan O. S.T.C., Mora C., et al. (1988). The role of HTLV-1 in tropical spastic paraparesis in Jamaica. Ann Neurol; 23: 121-126.
- 13. Roman G.C., Spencer P.S., Schoenberg B.S., et al. (1987). Tropical spastic paraparesis: HTLV-1 antibodies in patients from Seychelles Islands. N Engl J Med; 316:51.
- 14. Roman G.C., Vernant J.C., Osame M. (1989). eds. *HTLV-1 and the nervous system*. New York: Alan R Liss.
- 15. Roman G.C., Vernant J.C., Osame M. (1989). HTLV-1 associated myelopathy (HAM) revisited. In: Roman G.C., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system*. New York: Alan R Liss; 213-23
- 16. Said G., Goulon-Goeau C., Lacroix C., *et al.* (1988). Inflammatory lesions of peripheral nerve in a patient with human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy. *Ann Neurol*; 24: 275.
- 17. De The G., Giordano C., Gessain A., *et al.* (1989). Human retroviruses HTLV-1, HIV-1 and HIV-2 and neurological diseases in some equatorial areas of Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 6:550-556.

H. Ramiandrisoa et al.

- 18. Verdier M., Denis F., Léonard G., *et al.* (1990). Comparison of immunofluorescence, particle agglutination and enzyme immunoassays for detection of human T cell leukemia virus type 1 antibody in African sera. *J Clin Microbiol* ; 28 : 1988-1993.
- 19. Verdier M., Denis F., Sangare A., *et al.* (1989). Prevalence of antibody to human T cell leukemia virus type 1 in populations of Ivory Coast, West Africa. *J Infect Dis*; 160: 363-370.
- 20. Vernant J.C., Maurs L., Gessain A., *et al.* (1987). Endemic tropical spastic paraparesis associated with human T lymphotropic virus type 1: a clinical and seroepidemiological study of 25 cases. *Ann Neurol*; 21: 123-130.
- 21. Zaninovic V., Arango C., Biojo R., et al. (1988). Tropical spastic paraparesis in Colombia. *Ann Neurol*; 23:127-132.

Paraparésies spastiques tropicales au Brésil : anticorps anti-HTLV-1 dans le liquide céphalo-rachidien

A. SPINA-FRANCA, J.A. LIVRAMENTO, L.R. MACHADO, H.R. MACHADO, H.R. GOMES, L.S. VIANNA

Neurology Investigations Center, Sao Paulo, Brésil.

Des paraplégies spastiques ou des paraparésies d'étiologie inconnue ont été fréquemment observées au Brésil. Dans une étude récente, Spina Franca *et al.*, 1980, en ont diagnostiqué 36,3 % parmi 353 myélopathies. Les signes cliniques observés dans la paraparésie spastique tropicale (TSP) ont été diagnostiqués chez d'autres patients atteints de myélopathie [3]. Des anticorps sériques anti HTLV-I (HA) ont été détectés chez des sujets vivant dans plusieurs régions du Brésil et au cours de diverses affections [2, 4, 6] particulièrement dans des cas de paraparésie spastique d'étiologie inconnue [1, 9, 10]. Ces cas ont tous les critères biologiques et cliniques pour retenir le diagnostic de TSP encore dénommée myélopathie associée à HTLV-1 (HAM) [7].

Patients et méthodes

L'étude actuelle qui porte sur 260 patients ayant une paraplégie spastique d'étiologie diverse est la suite d'une étude antérieure concernant 150 sujets [9].

L'objectif est l'étude comparative de la composition du liquide céphalo-rachidien des patients répartis en trois groupes selon l'étiologie de la paraplégie (Tableau I).

Tableau I. Présence d'anticorps anti-HTLV-1 selon l'affection.

Groupes	Patients		d'anticorps rum et/ou LCR)	
		n	%	
Groupe 1 : paraplégies/paraparésies traumatiques	10	0	0	
Groupe 2 : autres maladies neurologiques (étiologies connues)	132	14	10,6	
Groupe 3 : paraparésie spastique (étiologie inconnue)	118	43	36,4	

n = nombre de cas.

La recherche des anticorps anti-HTLV-1 dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien a été réalisée par agglutination passive et par ELISA (Genetic Systems, USA). Les examens concernant la cytologie, les protéines, le glucose et les gamma globulines du liquide céphalo-rachidien ont été effectués dans le même laboratoire. Les données ont été analysées statistiquement par des tests non paramétriques, la valeur p étant considérée comme significative jusqu'à 0,05.

Résultats et discussion

Les résultats apparaissent dans les Tableaux II à VIII.

Tableau II. Cellules, protéines et gammaglobulines du LCR chez 36 patients atteints de paraparésie spastique (groupe 3) associées à la présence d'anticorps anti-HTLV-1 dans le même prélèvement.

LCR	Ecart	Médiane	Moyenne
Cellules/mm ³	0,7-58	7,5	10,45
Protéines (mg/dl)	32-91	48	52,7
Gammaglobulines (%)	9,5-32	17,3	18,5

Légère diminution de la concentration (45-50mg/dl) dans 2 cas.

Tableau III. Cellules, protéines et gammaglobulines du LCR chez 23 patients atteints de paraparésie spastique (groupe 2) sans anticorps anti-HTLV-1.

LCR	Ecart	Médiane	Moyenne
Cellules /mm3	0,3/6,0	1,3	2,06
Protéines (mg/dl)	23/67	33	39,0
Gammaglobulines (%)	7,1-13,5	10,4	10,42

Tableau IV. Augmentation du nombre de cellules, de la concentration en protéines et des gammaglobulines chez des patients atteints de paraparésie spastique (groupe 3) selon la présence ou non d'anticorps anti-HTLV-1.

		Anticorps HTLV-1	
	LCR+ (n=36)	Sérum+LCR– (n=7)	Sérum–LCR– (n=23)
Nombre de cellules	24	2	3
Concentration en protéines	26	5	9
Taux de gammaglobulines	26	1	0

⁽⁺⁾ présence ; (-) absence ; n = nombre de cas.

Tableau V. Classement des cas du groupe 3 en fonction de l'augmentation du nombre de cellules et du taux de gammaglobulines.

	Anticorps HTLV-1		
	LCR+ (n=36)	Sérum+LCR- (n=7)	Sérum-LCR- (n=23)
Nombre de cellules	7	1	3
Gammaglobulines	9	0	0
Nombre de cellules + Gammaglobulines	17	1	0
Total	33	2	3

⁽⁺⁾ présence ; (-) absence ; n = nombre de cas.

Tableau VI. Cytomorphologie du LCR chez 36 patients du groupe 3 avec présence d'anticorps anti-HTLV-1 dans le même prélèvement.

Cellules	n
Lymphocytes	36
Monocytes	36
Macrophages	24
Plasmocytes	12
Cellules éosinophiles	1

n = nombre de cas.

Tableau VII. Taux des gammaglobulines du LCR chez 36 patients du groupe 3 avec présence d'anticorps anti-HTLV-1 dans le même prélèvement.

Gammaglobulines	n
< 14 %	10
14-20 %	13*
20-35 %	13**

Distribution oligoclonale: (*) dans 1 cas; (**) dans 4 cas.

Le rapport gammaglobuline/protéines totales est au-dessus de 2,2 dans 7 cas (avec une distribution oligoclonale dans 5 cas).

n = nombre de cas.

Tableau VIII. Forme clinique de la maladie dans les 8 cas du groupe 2 avec présence d'anticorps anti-HTLV-1 dans le LCR.

	n
Myélopathie du SIDA	3
Sclérose en plaques : forme spinale progressive	1
Neurosyphilis : paralysie de Erb	1
Toxoplasmose du SNC + paraparésie spastique	1
Arthrite rhumatoide + paraparésie spastique	1
Syndrome de Reiter + paraparésie spastique	1

n = nombre de cas.

Il apparaît que dans les TSP ou HAM, il existe deux catégories : une série de patients avec des anticorps anti-HTLV-1 seulement dans le sérum et une série avec anticorps dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien. Ces deux séries diffèrent par l'existence de modifications dans la composition du liquide céphalo-rachidien (Tableau IV). Elles sont plus fréquentes dans la seconde série et elles sont homogènes. Dans les TSP ou HAM avec présence d'anticorps dans le liquide céphalo-rachidien, il existe une augmentation discrète du nombre des cellules, de la concentration des protéines et du taux de gamma-globulines. Il existe une différence significative entre la composition du liquide céphalo-rachidien de ces TSP/HAM et celle des patients avec une paraparésie spastique d'étio-logie inconnue qui constituent le groupe témoin (Tableaux II, III et V).

L'hypercytose du liquide céphalo-rachidien est fréquemment constituée de plasmocytes lorsque les anticorps sont détectés dans le liquide céphalo-rachidien chez des patients avec TSP/HAM. Bien que l'augmentation du taux des gamma globulines sur les protéines totales puisse suggérer une production locale d'immunoglobuline, leur distribution oligoclonale est plus apparente dans ce travail (Tableau VII). Des données comparables avec celles de Nonoyama *et al.* (1989) et Saito *et al.* (1989) [5, 8] qui ont utilisé des techniques plus fines.

Conclusion

La détection des anticorps anti-HTLV-1 est possible seulement dans le sérum, ou à la fois, dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien parmi les patients ayant une TSP ou HAM.

La présence d'anticorps dans le liquide céphalo-rachidien est le plus souvent accompagnée d'une réponse inflammatoire locale que l'on peut reconnaître grâce à la composition du liquide céphalo-rachidien. Les modifications inflammatoires détectées dans le LCR peuvent signifier une réponse immune locale du système nerveux central.

Dans les TSP et HAM, la composition du LCR doit être évaluée au même titre que la recherche des anticorps. Les différences constatées dans la composition du LCR permettent de reconnaître deux groupes ; celles-ci peuvent avoir une implication pathogénique et peut-être thérapeutique.

- 1. Castro L.M.H., Chaves C.J., Callegaro D., Nobrega J.P.S., Scaff M. (1989). HTLV-1 associated myelopathy in Brazil: preliminary report. *Arg Neuropsiquiatr*; 47: 501-502.
- Cortes E., Detels R., Abulafia D., Li X.L., Moudgil T., Alam M., Bonecker C., Gonzaga A., Oyafuso L., Tondo M., Boite C., Hammaershlak N., Capitani C., Slamon D.J., Ho D.D. (1989). HIV-1, HIV-2 and HTLV-1 infection in high risk groups in Brazil. N Engl J Med; 320: 953-958.
- 3. Costa C.M.C., Salgueiro M.R., Carton H., Vale O.C., Arruda O.M. (1989). Tropical spastic paraparesis in Northeastern Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*; 47: 134-138.
- Nakauchi C.M., Linhares A.C., Maruyama K., Kanazaki L.I., Macedo J.E., Azevedo V.N., Cassed J.S.R. (1990). Prevalence of human T-cell leukemia virus 1 (HTLV-1) antibody among populations living in the Amazon region of Brazil: preliminary report. *Mem Inst Osw Cruz*; 85: 29-33.
- Nonoyama S., Takase K., Suzuki H., Yata J.I., Yokota T., Tsukagoshi H., Kodera M., Shintani S. (1989). Activated T-lymphocytes in cerebrospinal fluid of patients with HTLV-1 associated myelopathy. In: Roman G.R. et al., eds. HTLV-1 and the Nervous System. New York: Alan R. Liss, pp. 323-324.
- Oliveira M.S.P., Matutis E., Famadas L.C., Schulz T.F., Calabro M.L., Nucci M., Andrada-Serpa M.J., Tedder R.S., Weiss R.A., Catovsky D. (1990). Adult T-cell leukemia/lymphoma in Brazil and its relation to HTLV-1. *Lancet*; 336: 987-990.
- 7. Roman G.C., Vernant J.C., Osame M., Hurst M.J., eds. (1989). *HTLV-1 and the Nervous System*. (Proceedings of an International Meeting, 1988. New York: Alan R. Liss.
- 8. Saito T., Osame M., Usuku K., Izumo S., Matsumoto M., Igata A. (1989). Oligoclonal immunoglobulin bands and HTLV-1 associated myelopathy: detection by agarose isoelectric focusing, transfer to cellulose nitrate membrane and immunoperoxidase staining. In: Roman G.R. et al., eds. HTLV-1 and the Nervous System. New York: Alan R. Liss, pp. 315-318.
- 9. Spina-Franca A., Livramento J.A., Machado L.R., Gomes H.R., Vianna L.S., Castro L.H.M., Nobrega J.P.S., Bacheschi L.A. (1990). HTLV-1 antibodies in serum and cerebrospinal fluid in tropical spastic paraparesis in Brazil. *Arg Neuropsiguiatr*; 48: 441-447.
- Takayanagui O.M., Cantos J.L.S., Jardim E. (1991). Tropical spastic paraparesis in Brazil. Lancet; 337: 309.

Effets de la zidovudine sur les myélopathies chroniques associées au virus HTLV-1

O. GOUT*., A. GESSAIN**, S. KOUZAN***, F. BOLGERT*, G. DE THE**, O. LYON-CAEN*

Les myélopathies chroniques associées au virus HTLV-1 (paraparésie spastique tropicale/myélopathie associée à HTLV-1, PST/HAM) sont caractérisées anatomiquement par une méningomyélite associant à une perte myélinique et axonale un infiltrat inflammatoire périvasculaire d'intensité variable [7,8]. La physiopathologie est inconnue. Les premiers essais thérapeutiques utilisant des immunomodulateurs (corticoïdes, cyclophosphamide, plasmaphérèses) n'ont entraîné qu'une amélioration transitoire des patients [4, 5, 9, 12]. Le rôle déterminant du virus dans la genèse des PST/HAM est souligné par les observations de myélopathie survenant à court terme après une transfusion de produit sanguin contaminé par le HTLV-1 [3]. La mise en évidence d'ARN messager du HTLV-1 dans les cellules mononuclées du sang périphérique et de l'ADN du HTLV-1 au niveau des lésions médullaires des patients porteurs d'une PST/HAM suggère que la réplication virale intervient dans l'entretien du processus pathologique [1, 2, 10, 13]. La zidovudine (AZT, azidothymidine) est un inhibiteur de l'enzyme transcriptase inverse et bloque, *in vitro*, la réplication du HTLV-1 [11].

Nous avons conduit une étude en ouvert avec la zidovudine sur 5 patients porteurs d'une PST/HAM.

L'essai a porté sur 5 patients volontaires présentant une paraplégie associée au HTLV-1 définie sur les critères précédemment décrits [5, 6]. Le bilan initial comportait :

^{*}Hôpital de la Salpêtrière, Paris, France.

^{**} Institut Pasteur, Paris, France.

^{***} Laboratoire Wellcome, Paris, France.

- 1- l'accord écrit du patient,
- 2- un examen clinique complet avec une cotation du handicap neurologique (échelle de handicap fonctionnel de Kurtzke et index ambulatoire de Boston),
- 3- la recherche d'une extension sus-médullaire et périphérique par des examens paracliniques : potentiels évoqués, IRM encéphalique,
- 4- les examens biologiques suivants : NFS, réticulocytes, bilan hépatique, ionogramme, créatininémie, étude du LCR (cellularité, protéinorachie, bandes oligoclonales, synthèse intrathécale d'IgG), étude des sous-populations lymphocytaires, culture du virus à partir du sang circulant. La surveillance du traitement était clinique et biologique. Le patient était vu en consultation tous les 15 jours les trois premiers mois, puis tous les mois, les trois mois suivants.

Tableau I: Résultats de l'essai AZT.

		- Durée		Echelle de	handicap	Titre d'antic	orps (AP)	LCR	
Patro	ent Sexe âge	de la maladie	Posologie de l'AZT	de HF	IA	Sérum	LCR	Leucocytes /mm ³	IgG OB
1	F/52	3	500 mg/j, 6 mois	6,5 (6,5)	5 (5)	131072 (32768)	512 (512)	0,2 (2,3)	+ (+)
2	F/34	3	1 g/j, 6 mois	8 (8)	9 (9)	65536 (262144)	4096 (8192)	31,2	+(+)
3	F/38	13	1 g/j, 6 mois	6 (6)	5 (5,5)	1024 (2048)	128 (128)	35,2 (47)	+ (+)
4	H/69	2	500 mg/6 mois	6 (8)	4 (8)	8192 (8192)	512 (512)	5,6 (5)	+ (+)
5	H/50	2	1 g/j, 3 mois	6,5 (6,5)	6,5(6,5)	8192 (16384)	1024	39	+

 $HF: handicap \ fonctionnel \ (Kurtzke): IA: index \ ambulatoire \ (Boston): AP: agglutination \ de \ particule: IgGOB: bandes \ oligoclonales: (): après \ AZT$

Cinq patients ont été inclus dans ce protocole (Tableau I). La durée d'évolution moyenne de la maladie était de 4,6 ans et le handicap sévère (handicap fonctionnel ≥ 6 ; index ambulatoire ≥ 4). Le patient 4 ne reçut que 500 mg/jour de zidovudine du fait d'une insuffisance rénale modérée. La patiente 1, de sa propre initiative, n'a pris que 500 mg/jour (en moyenne) . La tolérance du traitement fut correcte.

Aucun effet systémique ne fut noté en dehors de l'apparition, chez le patient 4, d'une neuropathie périphérique de type axonal, dont l'étiologie n'est pas déterminée. Au plan hématologique, une augmentation du volume globulaire moyen était présente chez 4 patients (jusqu'à 110µ3) ainsi qu'une diminution modérée du taux d'hémoglobine (maximum 2g/dl).

Cliniquement, le patient 4 continua de s'aggraver durant l'essai, son handicap fonctionnel passant de 6 à 8 (échelle de Kurtzke) et son index ambulatoire (Boston) de 4 à 8. Les 4 autres patients restèrent stables. Chez 3 patients les résultats des PEV, PEA, PES et de l'IRM encéphalique étaient inchangés après le traitement. Les titres d'anticorps dans le sang ne montraient que des fluctuations non significatives. Le pourcentage de cellules lymphoïdes anormales sur le frottis sanguin et les sous-populations lymphocytaires n'était pas modifié après 6 mois de traitement chez 4 patients.

Ce premier essai, limité à 5 patients, ne permet pas de conclure définitivement à l'inefficacité de la zidovudine dans cette pathologie. En revanche, compte tenu de la bonne tolérance du traitement, cet essai permet d'envisager des essais ultérieurs, en particulier sur des patients dont le handicap neurologique est modéré.

- Gessain A., Louie A., Gout O., Gallo R.C., Franchini G. (1991). Human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1 (HTLV-1) expression in fresh peripheral blood mononuclear cells from patients with tropical spastic paraparesis/HTLV-1-associated myelopathy. *J Virol*; 65: 1628-1633
- 2. Gessain A., Saal F., Gout O., Daniel M.T., Flandrin G., De Thé G., Périès J., Sigaux F. (1990). High human T-cell lymphotropic virus type 1 proviral DNA load with polyclonal integration in peripheral blood mononuclear cells of French West Indian. Guianese and African patients with tropical spastic paraparesis. *Blood*; 75: 428-433.
- 3. Gout O., Baulac M., Gessain A., Semah F., Saal F., Périès J., Cabrol C., Foucault-Fretz C., Laplane D., De Thé G. (1990). Rapid development of myelopathy after HTLV-1 infection acquired by transfusion during cardiac transplantation. *N Engl J Med*; 322: 383-388.
- 4. Gout O., Gessain A., Baulac M., Fournel J.J., Cabanis E.A., Dormont D., Bolgert F., Brunet P., Laplane D., De Thé G., Lyon-Caen O. (1990). Myélopathies chroniques associées au virus HTLV-1 observées à l'hôpital de la Pttié-Salpêtrière. Rôle pathogène du HTLV-1 transmis par transfusion sanguine. Rétrovirus; 6: 75-89.
- Gout O., Gessain A., Bolgert F., Saal F., Tournier-Lasserve E. Lasneret J., Caudie C., Brunet P., De Thé G., Lhermitte F., Lyon-Caen O. (1989). Chronic myelopathies associated with HTLV-1. A clinical serological and immunovirological study of ten patients seen in France. Arch Neurol: 46: 255-260.
- Gout O., Gessain A., Iba-Zizen M.T., Kouzan S., Bolgert F., De Thé G., Lyon-Caen O. (1991). The effect of zidovudine on chronic myelopathy associated with HTLV-1. *J Neurol*; 238: 108-110.
- 7. Roman G., Vernant J.C., Osame M., eds. (1989). *HTLV-1 and the Nervous System*. Neurology and Neurobiology, vol 51, New York, Alan R Liss Inc.
- 8. Iwasaki Y., (1990). Pathology of chronic myelopathy associated with HTLV-1 infection (HAM/TSP). *J Neurol Sci* ; 96 : 103-123.
- 9. Kira J., Fujihara K., Itoyama Y., Goto I., Hasuo K. Leukoencephalopathy in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: MRI analysis and a two years follow-up study after corticosteroid therapy. *J Neurol Sci* (sous presse).
- Kıra J., Itoyama Y., Koyanagi Y., Tateishi J., Kishikawa M. Akizuki S., Kobayashi I., Toki N., Sueshi K., Sato H., Sakaki Y., Yamamoto N., Goto I. Presence of HTLV-1 proviral DNA in central nervous system of patients with HTLV-1-associated myelopathy. *Ann Neurol* (sous presse).
- 11. Matsushita S., Mitsuya H., Reitz M.S., Broder S. (1987). Pharmacological inhibition of *in vitro* infectivity of human T lymphotropic virus type 1. *J Clin Invest*; 83: 393-400.
- 12. Osame M., Igata A., Matsumoto M., Kohka M., Usuku K., Izumo S. (1990). HTLV-1-associated myelopathy (HAM). Treatment trials, retrospective survey and clinical and laboratory findings. *Hematol Rev*; 3: 271-284.
- 13. Tendler C.J., Greenberg S.J., Blattner W.A., Manns A., Murphy E., Fleisher T., Hanchard B., Morgan O., Burton J.D., Nelson D.L., Waldmann T.A. (1990). Transactivation of interleukin 2 and its receptor induces immune activation in human T-cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy: pathogenic implications and a rationale for immunotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA*; 87: 5218-5222.

Diagnostic d'une myélite associée à HTLV-1. Confirmation par les tests de laboratoire

B. KITZE, R.W. TURNER, T. WEBER, G. HUNSMANN, S. POSER

Department of Neurology, Goettingen, Allemagne.

Les critères les plus généralement acceptés pour le diagnostic d'une myélopathie associée à HTLV-1 (HAM) sont cliniques, radiologiques et sérologiques ; il s'agit d'une paraparésie spastique progressive avec ou sans trouble de la fonction urinaire ou d'atteinte d'autres organes (en excluant une compression médullaire) et avec des tests sérologiques positifs pour HTLV-1. La signification de ces critères est limitée, car le tableau clinique peut varier considérablement d'un patient à l'autre. La myélographie paraît insuffisante pour exclure d'autres maladies de la moelle épinière et l'IRM n'a pas de valeur. Enfin, on a trouvé des tests sérologiques positifs pour HTLV-1 dans certaines zones endémiques chez 16 % des individus en bonne santé [1].

Cette affection se présente comme une maladie inflammatoire du système nerveux central due au rétrovirus [2]. Nous pensons que les tests de laboratoire peuvent prouver à la fois qu'il existe un processus inflammatoire du système nerveux central et qu'il existe une infection en relation avec HTLV-1.

Nous avons appliqué ces deux principes à deux patients originaires d'Iran, région qui a été récemment considérée comme endémique. Ces deux patients présentaient un tableau clinique typique. L'un deux avait des IgG oligoclonales dans le LCR (mais pas dans le sérum), ce qui révélait une inflammation chronique du système nerveux central. La recherche des anticorps [3] anti-HTLV-1 était positive aussi bien dans le sérum que

dans le liquide céphalo-rachidien des deux patients. La PCR était positive, montrant du DNA proviral dans les cellules monocytaires du sang périphérique des deux patients.

De plus, nous avons utilisé une procédure récente basée sur des tests immunoenzymatiques du sérum et du liquide céphalo-rachididien [4] qui ont montré une synthèse intrathécale des anticorps HTLV-1 chez les deux patients avec HAM, mais pas chez 22 patients ayant une sclérose en plaques. La production intrathécale d'anticorps pour d'autres virus comme ceux de la rougeole, de la rubéole et du zona a pu être trouvée chez les patients ayant une sclérose en plaques, mais non chez les deux patients avec HAM. Ainsi, une réaction immunitaire spécifique à HTLV-1 dans le système nerveux central peut être mise en évidence chez les patients atteints de HAM. Il est possible que ce soit le plus important test de laboratoire de l'activité de la maladie. Chez les deux patients avec HAM, les anticorps étaient élevés d'une façon significative (12,9 et 9,4); chez les patients avec une sclérose en plaques, les indices était normaux (0,6 à 1,4).

- 1. Osame M., et al (1987). Ann Neurol; 21: 117-122.
- 2. Iwasaki Y. (1990). J Neurol Sci; 96: 103-123.
- 3. Lee H., et al. (1989). Science; 244: 471-475.
- 4. Reiber H., Lange P. (1991). Clin Chem; 37 (sous presse).

L'infection rétrovirale à HTLV-1 en Afrique Centrale : données épidémiologiques

J.P. LOUIS*, A.TREBUCQ*, C. HENGY*, M. MERLIN*, R. JOSSE**, F.J. LOUIS*, J. GARDON*, M. PEETERS***, J.P. DURAND*, J.P. MOULIA-PELAT****, E. DELAPORTE***

- * OCEAC, B.P. 288, Yaoundé, Cameroun.
- ** Ministère de la Santé, Cotonou, Bénin.
- *** Institute of Tropical Medicine, Anvers, Belgique.
- **** Laboratoire National de Santé Publique, Brazzaville, Congo.

L'Organisation de Coordination pour la lutte contre les Endémies en Afrique Centrale (OCEAC), a reçu pour mandat, de ses Etats-membres, l'évaluation de l'infection à VIH dans la sous-région. Les différentes enquêtes nécessaires à cette évaluation furent mises à profit pour tester les sérums recueillis vis-à-vis du virus HTLV-1.

De 1987 à 1989, 16 enquêtes ont ainsi été réalisées, selon la méthode du sondage en grappes décrite par Henderson et Sundaresan, parmi des populations adultes de 15 à 44 ans vivant en zones rurales et urbaines. Pour la 17ème, effectuée en République Centrafricaine, il s'est agi d'une prospection exhaustive dans un foyer actif de THA.

Le screening a été réalisé en méthode Elisa (HTLV-1 Dupont de Nemours). Les sujets positifs en Elisa ont été confirmés en immunoblotting (Dupont de Nemours), les critères de positivité retenus étant la présence d'anticorps dirigés contre les produits d'au moins 2 gènes différents soit : les produits du gène Gag: p19 et p24, et/ou les produits du gène Tax p36, et/ou les produits du gène Tax p36, et/ou les produits du gène Tax p46.

Au Tchad, 5 enquêtes ont eu lieu, 1 dans le nord du pays, à Abeche, 3 dans le sud à Bongor, Moundou et Sahr et 1 dans la capitale N'Djamena.

Dans la partie continentale de la Guinée Equatoriale, une enquête a été réalisée à Bata, la ville principale du bord de la mer et une autre dans la zone rurale de Nsork située en pleine forêt tropicale près du Gabon.

Au Gabon, 2 enquêtes ont été menées dans les 2 principales villes du pays situées sur le rebord côtier, à Libreville et à Port-Gentil, et 3 autres dans les provinces rurales du sud de la Ngounié à Makokou, du nord-est de l'Ogooué Ivindo à Mouila et enfin du sud-est : à France ville dans le Haut Ogooué.

Au Cameroun, 3 enquêtes ont été effectuées : 2 dans les villes de savane du nord du l'ays : à Garoua et à Ngaoundéré et 1 dans une agglomération forestière du sud à Ebolowa.

En Centrafrique une seule enquête a été réalisée, au nord du pays, en secteur rural de savane à Batangafo.

Enfin au Congo, un travail identique a intéressé la ville forestière d'Impfondo et sa périphérie.

Au total, 5 908 adultes ont été testés avec les taux de séroprévalence standardisés sur l'âge suivant (Tableau I).

Pays	Région	Zone	Nombre de tests	Positifs (%)
	Abeche	Urbaine	363	0,6
	Bongor	Urbaine	379	0,6
Tchad	Moundou	Urbaine	376	1,7
	Sahr	Urbaine	364	0,5
	N'Djamena	Urbaine	383	0,0
Gumée Equatoriale	Bata	Urbaine	391	5,6
	Nsork	Rurale	401	10,1
	Libreville	Urbaine	274	5,2
	Port-Gentil	Urbaine	376	5,2
Gabon	Ngoumé (Makokou)	Rurale	371	9,4
	Ogooué-Ivindo (Mouila)	Rurale	360	9,7
	Haut-Ogooué (France ville)	Rurale	384	8,2
	Garoua	Urbaine	197	0,7
Cameroun	Ngaoundéré	Urbaine	265	4,7
	Ebolowa	Urbaine	381	10,9
RCA	Batangafo	Rurale	257	1,3
Congo	Impfondo	Urbaine	749	5,2

Tableau I. Distribution spatiale des taux de séroprévalence du virus HTLV-1 standardisés sur l'âge.

L'analyse portant sur les taux spécifiques ne met pas en évidence de liaison statistique avec le sexe ni avec l'origine urbaine/rurale.

En revanche, selon les zones géographiques, les courbes de séroprévalence en fonction de l'âge ne sont pas identiques (Figure 1) :

- en zone de savane, où la séroprévalence est faible (0-4,5 %), la distribution est homogène dans toutes les classes d'âges;
- dans les villes côtières, où les taux de séroprévalence sont modérément élevés (5 à 6 %), on note un pic chez l'adulte jeune suivi d'une relative stabilisation ;

- enfin dans les régions forestières de forte séroprévalence (8 à 11 %) les taux augmentent régulièrement avec l'âge pour atteindre 12 % après 40 ans, évoquant une exposition continue au virus.

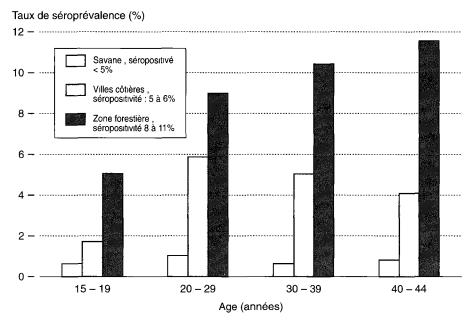


Figure 1. Taux de séroprévalence des anticorps anti-HTLV-1 selon l'âge et le lieu d'habitation.

Ces études montrent aussi qu'il existe un gradient croissant Nord-Sud de séropositivité HTLV-1. On s'aperçoit ainsi qu'une zone de forte séroprévalence des anticorps anti-HTLV-1 est circonscrite au biotope forestier du Sud-Cameroun, de la Guinée Equatoriale et du Gabon. Cette distribution suggère que des facteurs de l'environnement puissent influencer la séropositivité HTLV-1.

Enfin, les travaux réalisés au Gabon soulèvent l'hypothèse d'un facteur ethnique, les taux de séroprévalence évalués dans un même environnement variant de 5 % à 18 % selon la composition ethnique des villages investigués.

Pour mieux cerner ces différentes hypothèses épidémiologiques, une étude a été menée en 1990 en pleine forêt équatoriale du Sud-Cameroun, dans le département du Dja et Lobo. Elle a intéressé des villages mono-ethniques Boulou, Fang, Zaman et pygmées Baka. Tous les habitants recensés dans ces villages ont été inclus, soit au total 1567 personnes. Dans cette enquête, la positivité de la sérologie HTLV-1 a été définie, après screening Elisa, par un WB affirmant la présence de la protéine recombinante spécifique d'enveloppe P21.

L'analyse des données recueillies est encore en cours d'exploitation. Un certain nombre d'informations sont cependant disponibles qu'il faut toutefois considérer avec réserve :

1. Sur l'ensemble de la population, le taux de séroprévalence est de 3,6 %. Inférieur à 1,5 % avant l'âge de 10 ans, il augmente ensuite régulièrement avec l'âge (Figure 2) sans que l'on note de différence significative selon le sexe : 3,8 % chez l'homme vs 3,6 % chez la femme.

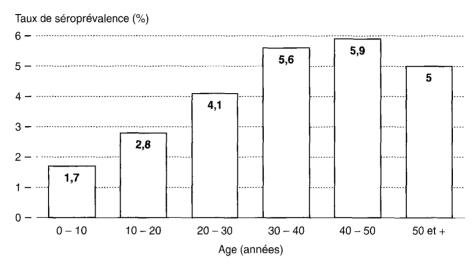


Figure 2. Taux de séroprévalence des anticorps anti HTLV-1 selon l'âge. Dja et Lobo-Cameroun, 1990.

- 2. L'ethnie ne semble pas jouer de rôle : aucune liaison statistique n'est observée entre le taux de séroprévalence et l'appartenance aux groupes ethniques : Boulou : 2,9 %, Zaman : 3,3 %, Fang : 4,6 % et pygmées Baka : 5,7 %.
 - 3. Pour ce qui est des modes de contamination :
- la transmission au sein du couple semble faible puisqu'on ne met pas en évidence de lien entre le statut sérologique de l'un ou de l'autre des conjoints vis-à-vis du HTLV-1. Il n'y a pas non plus de liaison entre sérologie tréponémique et rétrovirale (15,8 % TPHA + chez les séropositifs à HTLV-1 et 10,5 % chez les séronégatifs);
- en revanche, il est apparu que les enfants nés de mère séropositive avaient une probabilité accrue d'être infectés : 18 % vs 1,5 % dans le cas d'une mère séronégative.
- 4. En ce qui concerne les cofacteurs éventuels, l'étude s'est intéressée aux filarioses sanguicoles et cutanéo-dermiques, au paludisme et aux helminthiases intestinales.

Des liaisons positives sont apparues :

- chez l'enfant de moins de 15 ans avec l'anguillulose recherchée selon la méthode d'extraction de Baerman (46 % vs 20 %).;
- chez l'adolescent et l'adulte jeune avec le portage de *Plasmodiun falciparum* (38 % vs 14 %), notion peu décrite qui demande à être confirmée.

Restent encore à cerner les conséquences pathologiques de l'infection à virus HTLV-1 qui sont mal connues en Afrique Centrale. Un protocole d'évaluation (Dumas *et al.*) est en cours d'élaboration qui, à partir de la cohorte de séropositifs actuellement constituée, pourrait retenir un examen à composantes clinique, biologique et électrophysiologique avec suivi périodique selon des modalités qui restent à définir.

Etude critique des séroprévalences de HTLV-1 en Afrique à partir d'une expérience béninoise

D. HOUINATO*, R. JOSSE**, T. ZOHOUN***, M. VERDIER****, I. ZOHOUN, F. DENIS****, M. DUMAS*

- * Faculté de Médecine, Limoges, France.
- ** Ministère de la Santé, Cotonou, Bénin.
- *** Faculté des Sciences de la Santé, Cotonou, Bénin.
- **** CHU Dupuytren, Limoges, France.

La distribution hétérogène de l'infection par HTLV-1 en Afrique est un fait bien connu.

Les études portant sur la séroprévalence de ce rétrovirus ont été faites de manière très disparate, prenant en compte soit des groupes spécifiques (MST, donneurs de sang), soit des populations choisies non aléatoirement. Peu d'études ont été réalisées sur des échantillons de population tirés au sort [4].

Entre mai 1988 et mars 1989, nous avons réalisé une enquête de séroprévalence de HTLV-1 sur un échantillon représentatif de la population béninoise. Cette étude portant sur 2 625 sujets a montré globalement un taux de séroprévalence de 1,5 % \pm 0,5 % en rapport avec les taux connus dans la sous-région [2-4].

Par ailleurs, un taux de 5,4 % ±2,3 % significativement plus élevé a été noté dans un des six départements concernés par l'enquête : l'Atacora. Au sein de ce département, différents taux ont été observés au niveau des trois sous-préfectures tirées au sort : 4,5 % dans la sous-préfecture de Toucountouna (3/67) ; 1,6 % dans celle de Djougou Urbain (2/124) ; 8,0 % dans celle de Boukoumbé (16/200). Pour mieux apprécier la répartition de la séroprévalence de HTLV-1 dans cette région, nous avons réalisé une nouvelle enquête.

Méthodologie

L'enquête a été réalisée sur 1 671 sujets, échantillon représentatif de la population de ce département de l'Atacora, situé au nord-ouest du pays et qui, au moment de l'enquête, était administrativement divisé en 14 sous-préfectures. Il comprend deux centres urbains importants : Natitingou, son chef-lieu (30 000 habitants), Djougou, grand carrefour commercial (60 000 habitants). La population, à prédominance rurale, vit dans un habitat dispersé (17 habitants/km²).

La répartition par sexe et par âge de cet échantillon figure sur le Tableau I. Le sexratio est de 0,95.

Un sondage à deux degrés a été effectué dans l'ensemble des 14 sous-préfectures. Chaque sous-préfecture était représentée au prorata de sa population. Au niveau de chaque sous-préfecture, des villages étaient tirés au sort. Au niveau de chaque village, les sujets à prélever étaient tirés au sort. Les tests de χ^2 et χ^2 corrigé de Yates ont été utilisés pour l'analyse des résultats.

Une fois les prélèvements effectués, les sérums après centrifugation étaient congelés à -20° C, puis transportés à Limoges dans des récipients isothermes pour analyse. Tous les sérums étaient à la fois dépistés par ELISA et IFI et ceux qui se révélaient positifs à l'une au moins de ces deux techniques étaient confirmés par Western blot.

Age (ans	Sexe	Ho	mmes	Fen	imes	Total
Moins de 15	_	71	(49 %)	74	(51%)	145
15 - 19		106	(47,7 %)	116	(52,3 %)	222
20 - 29		185	(42,8 %)	247	(57,2 %)	432
30 - 39		196	(45,7 %)	233	(54,3 %)	429
40 - 49		142	(57,7 %)	104	(42,3 %)	246
50 - 59		69	(56,1%)	54	(43.9 %)	123
plus de 60		49	(66,2 %)	25	(33,8 %)	74
Total		818	(100 %)	853	(100 %)	1671

Tableau I. Répartition de l'échantillon selon le sexe et l'âge.

Résultats et commentaires

Prévalence globale

Parmi les 1 671 sujets de l'échantillon, 31 sont séropositifs pour HTLV-1, soit une séroprévalence de 1,86 \pm 0,66 %. Elle est significativement inférieure à celle retrouvée dans ce même département au cours de l'enquête nationale, où elle se situait aux environs de 5,4 % (p<0,001) [2, 3]. Dans cette étude antérieure cependant, seulement trois sous-préfectures avaient été tirées au sort dans ce département. La comparaison des résultats dans ces trois sous-préfectures entre les deux enquêtes ne révèle aucune différence significative ($\chi^2 = 1,32$) entre les séroprévalences de 1989 : 5,4 % \pm 2,3 % (21/391) et de 1990 : 3,5 % \pm 2,0 % (11/315) confirmant ainsi les résultats du travail initial, mais révélant aussi le rôle joué par le hasard dans le tirage au sort des lieux à enquêter, qui sont justement ceux où les prévalences sont les plus élevées.

Prévalence selon le sexe

Elle est de 1,29 % \pm 0,77 % chez les sujets de sexe féminin (11/853) et remonte à 2,44 % \pm 1,07 % chez les sujets du sexe masculin (20/818). Mais, contrairement à ce qui avait été constaté précédemment dans ce département, et en accord avec la plupart des données de la littérature, les deux sexes sont touchés de manière indistincte ($\chi^2 = 3,03$) [2-4].

Prévalence selon l'âge

En ce qui concerne l'âge, la séroprévalence passe de 2,06 % (3/145) chez les sujets âgés de moins de 15 ans à 1,73 % (23/1329) dans la tranche d'âge de 15-49 ans, pour remonter à 2,53 % (5/197) chez les sujets âgés de plus de 50 ans. Aucune différence significative n'a été notée entre ces différentes tranches d'âge, contrairement à ce qui est habituellement décrit dans la littérature [4].

Prévalence selon l'origine rurale ou urbaine des sujets

La prévalence est de 1,6 % en zone rurale (23/1422) contre 3,2 % (8/249) en zone urbaine. La différence entre ces deux pourcentages n'est pas statistiquement significative, contrairement aux données de la littérature [4].

Prévalence selon les différentes sous-préfectures

Elle est très variable d'une sous-préfecture à une autre (0 % à 7,2 %), confirmant ainsi l'existence d'isolats (clusters) qui avaient introduit un biais dans l'enquête nationale.

Conclusion

La séroprévalence révélée par cette enquête de l'Atacora est plus faible que celle obtenue au cours de l'évaluation antérieure et reste en rapport avec le taux de séroprévalence observé dans l'ensemble du pays.

Cette étude confirme les prévalences notées dans les trois sous-préfectures lors de la première enquête mais montre que dans l'ensemble du département la séroprévalence est identique à celle de tout le pays, étant nettement plus faible que celle obtenue au cours de la première enquête. Elle révèle ainsi le rôle joué par le hasard dans le tirage au sort des lieux à enquêter. Elle fait donc ressortir les difficultés à cerner la séroprévalence exacte de HTLV-1 dans toutes les enquêtes portant sur ce rétrovirus et effectuées en Afrique Noire. Ce phénomène pourrait expliquer les différences rapportées à travers la littérature et cet exemple du Bénin doit prêter à réflexions dans l'interprétation des prévalences de HTLV-1.

Références

 Delaporte E., Petters M., Durand J.P., Dupont A., Schrijvers D., Bedjabaga L., Honoré C., Ossari S., Trabucq A., Josse R., Merlin M. (1989). Seroepidemiological survey of HTLV-1 infection among randomized populations of Western Central African countries. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 2: 410-413.

D. Houinato et al.

- 2. Dumas M., Houinato D., Verdier M., Zohou, Th., Josse R., Bonis J., Zohoun I., Massougbodji A., Denis F. (1991). Seroepidemiology of human T-cell lymphotropic virus I/II in Benin (West Africa). *AIDS Res Hum Retrovir*; 7: 483-487.
- 3. Houinato D. (1989). Etude de la séroprévalence du rétrovirus HTLV-1 en république du Bénin. *Thèse de doctorat en médecine*, Cotonou, 124 pages.
- 4. Larouze B., Peeters M., Monplaisir N., Trebuvcq A., Josse R., Le Hesran J.Y., Dazza M.C., Gaudebout C., Delaporte E. (1990). Epidémiologie de l'infection par HTLV-1 dans ses foyers d'hyperendémie (Japon, Afrique intertropicale, Caraïbes). Rev Prat, Les rétroviroses tropicales; 23: 2120-2123.

Réseau hospitalier de surveillance épidémiologique de l'infection HTLV-1 en Martinique (premiers résultats)

L. GROLIER-BOIS, D. SMADJA, G.G. BUISSON, J.C. VERNANT

Hôpital La Meynard, Fort-de-France, Martinique.

La Martinique est connue depuis 1984 comme endémique pour le Human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) [21, 15].

Dans ce contexte, un système de surveillance épidémiologique hospitalier a été mis en place en juin 1990, au CHRU de Fort-de-France. Ses objectifs sont : d'une part le recueil de données sur les cas martiniquais de paraplégie associée au HTLV-1 (PAH) et ceux de leucémie à cellules T de l'adulte (ATLL) [3] ; d'autre part, la constitution d'une cohorte de sujets HTLV-1 positifs "asymptomatiques", permettant d'envisager des études comparatives.

Méthodologie

Le recueil semi-actif des données concerne les malades porteurs d'une PAH définie, selon les critères classiquement reconnus [16], positifs en ELISA et *Western blot* ou en amplification, selon la méthode PCR [6]. Les "asymptomatiques" sont des malades HTLV-1 séropositifs mais hospitalisés pour une pathologie autre qu'une PAH ou ATLL, dans les 9 services participant au réseau, ou vus en consultation de neurologie. Le fonctionnement du système repose sur un enregistrement rétrospectif des cas de PAH et

239

ATLL connus des services avant juin 1990 et prospectif depuis cette date, associant alors la collecte des données sur les asymptomatiques. L'insularité de la Martinique et l'existence d'un seul service hospitalier de neurologie nous permettent d'espérer une bonne exhaustivité de l'enregistrement des cas de PAH.

Les données collectées sont identiques quel que soit le statut : "malade" ou "asymptomatique". Pour les cas de PAH sont également notifiés les signes de début, leur date d'apparition et la date du diagnostic de l'infection. Saisie et analyse statistique unidimensionnelle sont strictement anonymes et réalisées à l'aide du logiciel épidémiologique EPI-INFO.

Résultats

Les résultats exposés ici ne concernent que l'étude comparative sur les PAH et "asymptomatiques" d'origine martiniquaise, connus au 30 juin 1991, soit 206 cas de PAH et 95 "asymptomatiques".

Le sex-ratio des 206 cas de PAH se caractérise par une nette prédominance féminine, non retrouvée au sein du groupe des "asymptomatiques". Les moyennes d'âge sont calculées par rapport à l'âge de début des premiers signes cliniques chez les malades, et par rapport à l'âge à la détection de la séropositivité pour les "asymptomatiques". La moyenne d'âge de ces derniers est plus élevée que celle de nos cas de PAH (Tableau I).

Tableau I	l. Moyenne	e d'age et	sexe se	lon le statu	it clinique.

	Nombre* PAH	Asymptomatiques	Moyenne âge** PAH	Asymptomatiques	p
Hommes	67	49	55,7 ans	60,0 ans	NS
Femmes	139	46	50,9 ans	55,8 ans	NS
Total	206	95	52,5 ans	58,0 ans	0,02
Sex-ratio	0.48	1.06			

^{*} p = 0.00245 (test χ^2 -Odds-ratio: 2,2/ I.C. à 95 %: 1,31-3,75), ** test de l'écart réduit.

Les diagnostics et antécédents sont codés selon la classification internationale des maladies (9ème révision).

Le recrutement des asymptomatiques concerne essentiellement des malades hospitalisés pour des maladies de l'appareil circulatoire, des pathologies infectieuses, parasitaires, tumorales ou des maladies du système nerveux (Tableau II). 4,3% de 163 sujets testés sont doublement infectés HTLV-1/HIV. Parmi les 5 séropositifs pour le VIH au sein des "asymptomatiques", 4 sont des SIDA avérés. Au total, sur les 7 patients doublement infectés, 2 seulement sont des cas de PAH (Tableau III).

L'étude des antécédents connus retrouve un pourcentage de pathologies parasitaires plus élevé chez les PAH par rapport aux "asymptomatiques", représentées pour près de 70% de ces cas par des séquelles sérologiques d'infection à tréponème. Les troubles mentaux prépondérants chez les "asymptomatiques" sont essentiellement en rapport avec un éthylisme (Tableau IV).

La fréquence d'antécédents transfusionnels est de 16% parmi nos cas de PAH contre 6,3% parmi les "asymptomatiques" (p = 0,03 / *Odds-ratio* : 2,83 / I.C. à 95% : 1,08-7,83).

Tableau II. Répartition des 95 "asymptomatiques" selon les diagnostics.

		%
App. circul.	20	22.2
Infect./Parasito.	17	18,9
Tumeurs	12	13,3
Mal syst. nerveux	11	12,2
Endocr.	8	8,9
App. digestif	7	7.8
Tr. mentaux	6	6.7
Autres (resp , art.,	9	9,9
môle, mal. sang)		
TOTAL	90 *	

^{*} Ces 90 diagnostics concernent 65 des 95 asymptomatiques, 30 de ces derniers étant des donneurs de sang ou des femmes enceintes, consultant en neurologie à titre systématique.

Tableau III. Etude de la sérologie VIH selon le statut.

Résultat	PAH Nbre	%	Asympt. Nbre	%	Total Nbre	%
Positif	2	1,7	5	10,6	7	4,3
Négatif	114	98,3	42	89,4	156	95,7
Total	116	100	47	100	163	100

p=0,02 (test de Fisher). Odds-ratio = 0,15 / I.C. à 95 %: 0.025-0,9

Tableau IV. Répartition des antécédents connus selon le statut.

	PAH(415) (%)	Asymp.(76) (%)	$p(\chi^2)$	
Parasit.	27,3	11,8	< 0,001	
App.circ.	15,2	26,3	0,027	
Infections	14,0	9.2	NS	
Troubles mentaux	8,9	27,6	< 0.001	
Ost. art.	8,2	2,6	NS	
Endocr.	6,0	7.9	NS	
Tumeurs	5,3	5,3	NS	

La répartition des asymptomatiques selon les communes de naissance ne retrouve pas la nette concentration dans le secteur Nord Atlantique de l'île, connue de longue date pour les cas de PAH. Les autres secteurs sont également concernés. Seul le Nord Caraïbe apparaît peu touché, et ce de façon identique quel que soit le statut du séropositif, porteur d'une PAH ou non (Tableau V).

 Tableau V. Répartition selon la commune de naissance (regroupement en secteurs).

Secteur	PAH(206)	Asympt.(90)
Nord Atlantique	33,0%	21,1%
Nord Caraïbe	7,8%	7,8%
Centre	19,9%	30,0%
Sud Atlantique	27,2%	21,1 %
Sud Caraïbe	12,1%	20,0%

P=0.05 (test χ^2)

Discussion

De l'ensemble de ces résultats se dégagent quelques éléments qui méritent d'être discutés.

- La moyenne d'âge élevée de nos asymptomatiques reflète en fait le recrutement hospitalier de notre système. S'il n'est pas permis d'espérer mettre alors en évidence l'augmentation du pourcentage de séropositifs avec l'âge, connue tant au Japon [12] qu'en Afrique [22], nous disposons en revanche là d'un échantillon de sujets qui présentent le maximum de chance de garder leur statut d'"asymptomatique", permettant d'envisager des études comparatives fiables vis-à-vis d'autres facteurs.
- Le *sex-ratio* des cas de PAH est de 0,48, et égal à 1 chez les simples séropositifs pour le HTLV-1. Cette constatation mérite d'être vérifiée sur un plus large effectif.

Certaines études entreprises chez des population africaines, caraïbéennes ou panaméennes corroborent nos propres résultats [2, 4, 5, 7, 18, 22]; d'autres au contraire retrouvent une différence significative de la séropositivité, qu'il s'agisse du Japon [12], de l'Afrique [9], de l'Amérique du Sud [13] ou de la Caraïbe [19].

- Le lien entre le HTLV-1 et le HIV reste aussi à préciser. L'influence du HIV favorisant le développement de la paraplégie a été récemment évoquée dans la littérature [1]. A l'heure actuelle, le biais lié aux non-réponses est trop important dans notre étude : il ne nous est pas encore permis de confirmer ou d'infirmer une telle hypothèse, ou de suggérer l'influence d'autres pathologies sur l'expression clinique de la séropositivité.
- Selon nos données, le risque pour un séropositif de développer une PAH apparaît trois fois plus élevé en cas d'antécédent transfusionnel. Nous devons, certes, nuancer ce résultat du fait de la faiblesse de notre effectif d'asymptomatiques; cependant, la responsabilité de la transfusion de sang contaminé, largement établie en particulier par les études japonaises, ne saurait être remise en question [17]. Le tableau clinique des cas de PAH post-transfusionnelle décrits dans la littérature est d'ailleurs tout à fait typique, de survenue précoce dans un délai de 5 à 21 mois suivant la transfusion [8, 10, 20].
- Enfin, l'étude comparative de la répartition selon la commune de naissance de nos cas de PAH et de nos témoins "asymptomatiques" nous suggère des hypothèses de recherche tout à fait intéressantes.

L'éruption de la Montagne Pelée en 1902 pourrait éventuellement expliquer le faible pourcentage relatif tant des simples séropositifs que des cas de PAH originaires du secteur Nord Caraïbe.

L'éventualité de cofacteurs environnementaux influençant l'expression clinique du virus est évoquée devant une répartition des asymptomatiques sur l'île relativement homogène, contrastant avec la prédominance des cas de PAH dans le secteur Nord Atlantique. Cette caractéristique épidémiologique de la maladie en Martinique a été reconnue très vite, dès l'observation des 44 premiers cas autochtones [23].

L'influence de l'environnement est le plus souvent reliée à l'infection virale proprement dite, avec un rôle favorisant la transmission joué par un niveau socio-économique peu élevé [4, 13, 14]

Evoqué également dès 1985 comme éventuel cofacteur favorisant l'expression clinique du virus, peu d'études ont en fait été entreprises afin de préciser ce rôle éventuel de l'environnement vis-à-vis du HTLV-1 [11].

L'endogamie par ailleurs plus prononcée dans le secteur Nord Atlantique pourrait participer également à l'explication de cette focalisation des cas, en permettant à d'éventuels cofacteurs liés à l'hôte de s'exprimer.

Conclusion

Si, actuellement, la taille réduite de notre effectif limite la portée de nos résultats, c'est dire combien cette étude, première du genre réalisée en Martinique, mérite d'être poursuivie, afin de conforter des hypothèses de recherches ultérieures.

- 1. Berger J.R., Raffanti S., Svenningsson A., Mc Carthy M., Snodgrass S., Resnick L. (1991). The role of HTLV in HIV-1 neurologic disease. *Neurology*; 41: 197-202.
- 2. Biggar R.J., Saxinger C., Gardiner C., Collins W.E., Levine P.H., Clark J.W., *et al.* (1984). Type-l HTLV antibody in urban and rural Ghana. *West Africa Int J Cancer*; 43: 215-219.
- 3. Blattner W.A., Clark J.W., Gibbs W.N., Williams C.K.O., Nomura A., Manns D., et al. (1985). HTLV: epidemiology and relationship to disease. In: Miwa M. et al. eds. Retroviruses in human lymphoma/leukemia. Japan Sci. Soc. Press., Tokyo/VNU Science Press, Utrech; 93-108.
- Blattner W., Saxinger C., Riedel D., Hull B., Taylor G., Cleghorn F., et al. (1990). A study of HTLV-I and its associated risk factors in Trinidad and Tobago. J Acquir Immune Defic Syndr 3: 1102-1108.
- Clark J., Saxinger C., Gibbs W.N., Lofters W., Lagranade L., Deceulaer K., et al. (1985).
 Seroepidemiologic studies of human T-cell leukemia/lymphoma virus type I in Jamaica. Int J Cancer; 36: 37-41.
- d'Auriol L., Vernant J.C., Ouka M., Nerienet E., Buisson G., Neisson-Vernant C., et al. (1990). Diagnosis of HTLV-I infected seronegative neurological patients by polymerase chain reaction amplification in Martinique. Nouv Rev Fr Hematol; 32: 113-116.
- 7. Delaporte E., Peeters M., Simoni M., Piot P. (1989). HTLV-I infection in Western Equatorial Africa. *Lancet*; 2:1226.
- 8. Delarmarter R.B., Carr J., Saxton E.H. (1990). HTLV-I viral-associated myelopathy after blood transfusion in a multiple trauma patient. *Clinical Orthopaedics and Related Research*; 260: 191-194.

- 9. Dumas M., Houinato D., Verdier M., Zohoun Th., Josse R., Bonis J., *et al.* (1991). Seroepidemiology of Human T-cell Lymphotropic Virus type I/II in Benin (West Africa). *AIDS Res Hum Retrovir*; 7:447-451.
- 10. Gout O., Baulac M., Gessain A., Semah F., Saal F., Peries J., *et al.* (1990). Rapid development of myelopathy after HTLV-I infection acquired by transfusion during cardiac transplantation. *N Engl J Med* ; 322: 383-388.
- 11. Ito Y. (1985). The epidemiology of Human T-cell Leukemia/lymphoma virus. *CurrTop Microbiol Immunol* 115: 99-112.
- 12. Kajiyama W., Kashiwagi S. (1989). Seroepidemiology of HTLV-I in Japan. In :Roman C., Vernant J.C., Osame M., eds. *Neurology and Neurobiology 51: HTLV-I and the nervous system.*, Alan R. Liss: 505-516.
- 13. Maloney E.M., Ramirez H., Levin A., Blattner W.A. (1989). A survey of the human T-cell Iymphotropic virus type I (HTLV-I) in South-Western Colombia. *Int J Cancer*; 44: 419-423.
- 14. Merino F., Robert-Guroff M., Clark J., Biondo-Bracho M., Blattner W.A., Gallo R.C. (1984). Natural antibodies to human T-cell leukaemia/lymphoma virus in healthy Venezuelan populations. *Int J Cancer*; 43: 501-506.
- Monplaisir N. (1989). Infection HTLV-I en Martinique. Colloque INSERM, SIDA; 200: 149-157.
- 16. Osame M. (1990). La myélopathie associée au HTLV-I au Japon. Rétrovirus; 3:69-71.
- 17. Osame M., Janssen R., Kubota H., Nishitani H., Igata A., Nagataki S., *et al.* (1990). Nationwide survey of HTLV-I-associated myelopathy in Japan: association with blood transfusion. *Ann Neurol*; 28: 50-56.
- 18. Reeves W.C., Saxinger C., Brenes M.M., Quiroz E., Clark J.W., Hoh M.W., *et al.* (1988). Human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) seroepidemiology and risks factors in metropolitan Panama. *Am J Epidemiol*; 127: 532-539.
- 19. Riedel D.A., Evans A.S., Saxinger C., Blattner W. (1989). A historical study of human T lymphotropic virus type 1 in Barbados. *J Infect Dis*; 159:603-609.
- Sakai Y., Yao H., Sadoshima S., Fujishima M., Okochi K. (1989). Development of HTLV-I associated myeiopathy (HAM) in a seroconverted patient for antibody to HTLV-I. *J Neurol Neurosurg*; 52: 1445.
- 21. Schaffar-Deshayes L., Chavance M., Monplaisir N., Courouce A.M., Gessain A., Blesonski S., *et al.* (1984). Antibodies to HTLV-I p24 in sera of blood donors, elderly people and patients with hematopoietic diseases in France and in French West Indies. *Int J Cancer*; 34: 667-670.
- Verdier M., Denis F., Sangare A., Barin F., Gershy-Damet G., Rey J.L., et al. (1989).
 Prevalence of antibody to human T cell leukemia virus type I (HTLV-I) in populations of Ivory Coast. West Africa J Infect Dis; 160: 363-370.
- Vernant J.C., Maurs L., Gout O., Buisson G., Plumelle Y., Neisson-Vernant C., et al. (1988).
 HTLV-I-associated tropical spastic paraparesis in Martinique: a reappraisal. Ann Neurol; 23 (suppl): 133-135.

HTLV-1 et onchocercose dans la population noire de Esmeraldas en Equateur

R. GOUDERIAN*, A. GUEVARA*, R.CEVALLOS**, C. ARANGO **, E. BERNAL***, I. BORRERO***

Le virus HTLV-1 est le premier rétrovirus isolé chez l'homme [13]. Il a été retrouvé associé à la leucémie à cellules T [3] et à la paraparésie spastique tropicale (PST) [14], neuromyélopathie chronique endémique à la Jamaïque, à la Martinique [7], en Colombie [16], aux Seychelles [17], au Japon, en Côte d'Ivoire [6], au Pérou [8].

Récemment ont été rapportés des cas associant une séropositivité pour le virus HTLV-1 à des atteintes musculaires et nerveuses de type dégénératif et inflammatoire telles que la polymyosite [11], la sclérose en plaques [10] ou la maladie de Parkinson [15].

En Equateur, il n'y a pas eu de publication sur la paraparésie spastique tropicale (PST); cependant, l'existence en Colombie, pays voisin d'une population noire porteuse du virus HTLV-1 et de PST [1], nous a amené à étudier la séroprévalence de ce rétrovirus chez des individus de race noire de Esmeraldas-Equateur.

Méthodologie

Cinquante-neuf échantillons ont été prélevés entre septembre et octobre 1990, provenant d'individus noirs résidant dans la rivière du "Cayapas, Esmeraldas, Equateur". Il s'agis-

^{*} Desarrollo Comunitario Vozandes, Quito, Equateur.

^{**} CHU Dupuytren, Limoges, France.

^{***} Universidad del Valle, Cali, Colombie.

sait de 45 hommes et de 14 femmes ayant un âge compris entre 18 et 72 ans. Tous les sujets avaient une onchocercose, filariose endémique dans cette région.

La technique sérologique utilisée pour la mise en évidence des anticorps HTLV-1 a été une méthode Elisa (Cambridge et Dupont). Les résultats ont été confirmés par le RIA p24 et le *Western blot*.

Résultats

Une séropositivité a été trouvée chez 4 sujets, soit une séroprévalence de 6,8 %. Il s'agit de 2 hommes âgés de 22 et 23 ans et de 2 femmes âgées de 27 et 44 ans. Ces sujets ne présentaient pas de symptomatologie compatible avec une PST.

Conclusion

Il s'agit d'un échantillon assez réduit par rapport à la population noire de l'Equateur. Cependant, les résultats montrent la présence d'anticorps HTLV-1 (6,8 %) dans cette population noire résidant en Equateur.

Une séroprévalence, beaucoup plus faible, de 0,42 % a été évaluée entre 1988 et 1990 [4] dans un échantillon qui comportait 1062 sérums provenant de plusieurs régions et ethnies de l'Equateur.

Des séroprévalences beaucoup plus importantes ont été rapportées, en Colombie 100 % et 86,7 % [18,1], au Pérou 50 % [8], à la Jamaïque 85 % [11], à Porto Rico 0,2 % [9], en Papousie 15,5 % [2], en Afrique Equatoriale 29 % [5].

De nouvelles enquêtes sérologiques devraient permettre de mieux déterminer la séroprévalence pour le rétrovirus HTLV-1 dans la population noire de Esmeraldas en Equateur.

- 1. Arango C., Concha M., Zaninovic V., et al. (1988). Epidemiology of tropical spastic paraparesis in Colombia and associated HTLV-1 infection. Ann Neurol; 23 (suppl): 161-165.
- Babona D.V., Nurse G.T. (1988). HTLV-1 antibodies in Papua New Guinea. Lancet; 12: 1148.
- 3. Blattener W.A., Gibbs W.N., Saxinger C., et al. (1983). Human T-cell lymphotropic virus associated-leukemia: lymphoma in Jamaica. Lancet; 2:61-64.
- 4. Cevallos R., Barberis L., Evans L., Barriga J., Verdier M., *et al.* (1990). HIV-1, HIV-2 and HTLV-1 seroprevalence surveys in continental Ecuador and Galapagos. *AIDS*; (4): 1300-1301.
- 5. Delaporte E., Peeters M., Simoni M., Piot P. (1989). HTLV-1 infection in Western equatorial Africa. *Lancet*; 18: 1226.
- 6. Gessain A., Francis H., Sonan T., et al. (1986). HTLV-1 and tropical spastic paraparesis in Africa. Lancet; 2:698.
- 7. Gessain A., Vernant J.C., Maurs L., et al. (1985). Antibodies to human T-cell lymphotropic virus type 1 in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet*; 2:407-410.

- 8. Johnson R.T., Griffin D.E., Arregui A., et al. (1988). Spastic paraparesis and HTLV-1 Infection in Peru. Ann Neurol; 23 (suppl): 151-155.
- 9. Kaplan J.E., Yamamura Y., Rios-Olivares E.O., et al. (1989). Seroprevalence of human T lymphotropic virus type 1 in Puerto Rico. Am J Trop Med Hyg; 40 (6): 659-662.
- 10. Madden D.L., Mundon F.K., Tzan N.R., *et al.* (1987). Serological studies of patients with multiple sclerosis controls and other neurological diseases: antibodies to HTLV-1, 2, 3. *Neurology* (sous presse).
- 11. Morgan O., Mora C., Rodgers-Johnson P., Char G. (1989). HTLV-1 and polymyositis in Jamaica. *Lancet*; 18: 1184-1186.
- 12. Osame M., Matsumoto M., Usuku K., et al. (1987). Chronic progressive myelopathy with elevated antibodies to human T-cells. *Ann Neurol*; 21:117-122.
- 13. Poiesz B.J., Ruscetti F.W., Gazdar A.F., Bunn P.A., Minna J.D., Gallo R.C. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*; 77: 7415-18 UI: 81175160.
- 14. Rodgers-Johnson P., Gajdusek D.C., Morgan O., et al. (1985). HTLV-1 and HTLV-3 antibodies and tropical spastic paraparesis. *Lancet*; 2:1247-1248.
- 15. Rodgers-Johnson P., Garruto R.M., Yanagihara R., *et al.* (1986). Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia on Guam: a 30 years evaluation of clinical and neuropathologic trends. *Neurology*; 36: 7-13.
- 16. Roman G., Spencer P.S., Schoenberg B.S. (1985). Tropical myeloneuropathies: the hidden endemias. *Neurology*; 35: 1158-1170.
- 17. Roman G., Spencer P.S., Schoenberg B.S., *et al.* (1987). Tropical spastic paraparesis: HTLV-1 antibodies in patients from Seychelles. *N Engl J Med*; 316: 51.
- 18. Zaninovic V., Biojo R., Arango C., *et al.* (1986). El virus HTLV-1 como posible causa de la paraparesia espastica del Pacifico. *Colombia Med*; 17: 2-8.

Lèpre et circulation rétrovirale (HIV - HTLV-1) au Bénin : études préliminaires

```
R. JOSSE*, F. DENIS**, F. AHOUANDOGBO*, T. ZOHOUN***, D. HOUINATO(***)(***). M. DUMAS****
```

- * Ministère de la Santé, Cotonou, Bénin.
- ** CHU Dupuytren, Limoges, France.
- *** Faculté des Sciences de la Santé, Cotonou, Bénin.
- **** Faculté de Médecine, Limoges, France.

Objectifs

Déterminer la prévalence des marqueurs de VIH-1, VIH-2, HTLV-1 chez les lépreux et dans les populations témoins. Etudier l'influence des formes de lèpre et des zones géographiques sur les séroposivités éventuelles.

Méthodologie

Enquête cas-témoins prenant en compte :

- 124 malades hanséniens, âgés de plus de 13 ans, représentant l'ensemble des sujets vivants en léproserie dans les 6 départements du Bénin.
- 124 témoins, choisis au sein de la population générale et appariés strictement sur l'âge, le sexe et l'origine géographique.

Examens de laboratoire

Dépistage • VIH par Elisa Abbott recombinant HIV-1/HIV-2 EIA.

• HTLV-1 par Elisa Abbott HTLV-1 EIA.

• HIV par Western blot Pasteur (Rapid LAV Blot 1 et 2).

• HTLV1 par W. B. "maison" avec la souche HUT 102.

Résultats

	Lépreux(%)	Témoins(%)	Statistique
VIH	0	0,8	N. S.
HTLV-1	4,8	2,4	N. S.

⁻ Aucune influence de la forme sur le portage d'anticorps anti-HTLV-1 (PB = 4.7 %, MB = 4.8 %).

Conclusions

Concernant VIH

- Circulation nulle pour VIH-1 et 2 chez les malades atteints de la lèpre.
- Faible séropositivité chez les témoins (0.8 %) en rapport avec les chiffres d'une enquête nationale sur un échantillon représentatif de la population générale $(0.7\pm0.3 \%)$.

Concernant HTLV-1

La séroprévalence chez les lépreux (4,8%) ne diffère pas significativement de celle des témoins (2,4%) dont les résultats se rapprochent de ceux trouvés lors de l'enquête nationale $(1,8\pm0,5\%)$.

Comme lors de cette dernière, on note pour les malades hanséniens, une séroprévalence nettement plus élevée dans le département de l'Atacora.

⁻ Existence d'un "cluster" HTLV-1 chez les lépreux de l'Atacora (16,6 %).

Situation des rétrovirus HTLV-1 et HIV en Ethiopie

T. REDDA*, D. FROMMEL*, M. ABEBE*, M. VERDIER**, F. DENIS**

Au cours des trois dernières années, nous nous sommes tout particulièrement intéressés à l'étude des relations existant entre les rétrovirus, tout particulièrement HTLV-1 et les neuropathies, en Ethiopie. Trois groupes de patients originaires de différentes zones de l'Ethiopie ont été étudiés (Tableau I).

Tableau I. Séroprévalence de HTLV-1 et HIV chez des patients en Ethiopie.

	HTLV-1		HIV	
Patients	Patient Non (%)	Témoin Non (%)	Patient Non (%)	Témoin Non (%)
Groupe 1				
Lathyrisme	2/230(0)	0/270 (0)	0/230 (0)	0/270 (0)
Groupe 2				
PST	2/22 (9)	0/46 (0)	0/22 (0)	0/46 (0)
Autres	2/26 (8)	0/46 (0)	7/26 (27)	0/46 (0)
Groupe 3				
Lèpre	1/250 (0,4)	0/365 (0)	8/250 (3,2)	9/365 (2,5)
Dermatologie	2/248 (0,8)	0/365 (0)	7/248 (2,8)	9/365 (2,5)

^{*} Faculty of Medicine, Addis Abeba, Ethiopie.

^{**} CHU Dupuytren, Limoges, France.

Les échantillons de sérum de tous les patients et des sujets contrôlés, appariés pour l'âge et le sexe, ont été soumis à des tests de dépistage par technique immunoenzymatique avec contrôle si nécessaire par *Western blot*. Les tests ont été réalisés dans le département de Bactériologie-Virologie de la Faculté de Médecine de l'Université de Limoges.

Groupe I

L'étude a été conduite dans le nord-ouest de l'Ethiopie où le neurolathyrisme est fréquent. Cette neuropathie se présentant comme une paraparésie spastique chronique est liée à une consommation excessive d'une variété de haricot qui contient un acide aminé neurotoxique : la bêta N-oxalyl alanine (BOAA). Cette affection observée par ailleurs en Inde et au Bangladesh provoque des tableaux cliniques assez proches de la paraparésie spastique tropicale (PST). Dans la zone où l'étude a été entreprise, la prévalence du lathyrisme est de 6 pour 1000. Comme cela apparaît dans le Tableau I, aucun patient et aucun sujet du groupe contrôle n'était infecté par les rétrovirus HTLV-1 ou HIV.

Ces résultats vont dans le même sens que ceux obtenus par Karpas et Weiss qui n'ont retrouvé aucune positivité HTLV chez les immigrants juifs d'origine éthiopienne qui provenaient de la région où a été conduite l'enquête.

Groupe II

L'enquête de séroprévalence a été réalisée chez des patients présentant des neuropathies et tout particulièrement des PST. Sur les 22 cas, deux seulement (9 %) présentaient une séropositivité pour HTLV-1.

Une séroprévalence comparable a été retrouvée chez les patients présentant d'autres pathologies neurologiques. Tous les contrôles de PST étaient négatifs pour HTLV. Une séroprévalence HIV non négligeable (27 %) a été retrouvée chez les patients présentant d'autres neuropathies.

Groupe III

Dans ce groupe, ont été comparés des lépreux et des consultants de dermatologie à des sujets témoins normaux. Les séropositivités pour HTLV-1 et HIV ne sont pas significativement différentes chez les lépreux, les consultants de dermatologie et les témoins. Ces résultats sont différents de ce qui a été observé dans d'autres régions d'Afrique où des "clusters" HTLV-1 ont été rapportés chez les lépreux.

Conclusion

- La séropositivité HTLV-1 est faible dans la population générale de différentes régions d'Ethiopie, confirmant une faible pénétration de ce rétrovirus.
- La séroprévalence HTLV-1 est faible aussi bien chez les témoins que chez les patients (paraparésies spastiques ou lépreux).
- Les premières séropositivités HIV retrouvées en Ethiopie datent de 1985. Depuis, il existe une progression dramatique de la séroprévalence HIV qui atteint 4% chez les jeunes donneurs de sang et 30% chez des prostituées dans différentes villes. Cette pénétration du virus HIV dans la population générale peut entraîner des interactions avec HTLV-1.

Pour évaluer ces interrelations, les groupes de populations précédemment décrits viennent d'être à nouveau prélevés afin de surveiller l'évolution des séroprévalences HIV et HTLV-1.

HTLV-1 et paraparésie spastique tropicale au Maroc

M. BOUCETTA, M. CHOUKRI, M. ACHOURI, A. SAMI, M. AMRATI, A. BENSLIMANE

Centre Hospitalier Ibnou Rochd, Casablanca, Maroc.

Notre travail se propose d'étudier le taux des anticorps anti HTLV-1 chez 145 patients marocains ayant des myélopathies progressives non compressives sans notion de rémission spontanée ni de rechute.

Méthodes et patients

L'échantillon comprend 92 hommes et 53 femmes âgés de 17 à 64 ans avec une moyenne de 35 ans. Les patients ont été hospitalisés dans les services de neurologie des CHU de Casablanca et de Rabat. La recherche des AC anti-HTLV-1 dans le sérum a été effectuée chez tous ces patients et dans le LCR chez les séropositifs sauf chez une patiente. La recherche a été réalisée par la technique Elisa, dans un premier temps, avec confirmation si nécessaire par la technique du *Western blot*.

Résultats

Parmi les 145 sérums testés, 3 avaient des anticorps anti-HTLV-1, soit un taux de 2,07 %. Les sérums positifs concernent tous des sujets atteints de paraparésie spastique tropicale (PST) au sein des myélopathies chroniques avec paraplégies spastiques sans cause apparente. Pour cette seule catégorie de patients, le taux de positivité s'élève alors

à 7,5 % (3/40). Les 3 malades séropositifs, de sexe féminin, sont âgées respectivement de 55, 34 et 26 ans. L'affection avait évolué pendant une période de 18 mois à 4 ans. Les signes cliniques étaient classiques : impotence motrice, paresthésies distales, troubles sphinctériens. La myélographie était normale dans tous les cas. L'évolution de la paraplégie a été stationnaire sans rémission ni brusque aggravation avec un handicap d'intensité variable. La NFS était normale. L'étude du LCR a montré une hyperalbuminorrachie à 0,63 g/l, la sérologie syphilitique dans tous les cas a été négative et la sérologie HTLV-1 effectuée dans le LCR dans deux cas seulement a été positive une fois. Les immuno-globulines sériques et du LCR recherchées dans un seul cas étaient normales.

Discussion

Cette série comporte 145 cas de neuropathies dont 40 myélopathies pouvant entrer dans le cadre des PST. Ces dernières forment avec les neuropathies ataxiques tropicales (NAT) les deux principales entités cliniques de neuromyélopathies d'étiologie indéterminée dont la fréquence dans les pays tropicaux est très élevée. Les NAT se caractérisent cliniquement par un syndrome radiculocordonal postérieur parfois associé à des troubles auditifs et visuels ; elles ont été surtout décrites au Nigéria et à la Jamaïque. Les PST, quant à elles, se définissent d'après Vernant [4] comme étant "une paraplégie ou paraparésie spastique d'installation progressive et d'évolution subaiguë ou chronique, sans rémission ni poussées évolutives régressives, avec une myélographie au métrizamide normale, une absence de signes cliniques associés neurologiques ou autres". Ce sont ces critères qui nous ont permis de sélectionner nos malades atteints de PST.

L'âge des malades varie entre 21 et 55 ans avec une moyenne de 35 ans. Cela est compatible avec les données de la littérature qui rapportent un pic d'incidence des PST vers la 3ème-4ème décennie. La PST semble toucher avec prédilection la femme [2], contrairement à notre étude (27 hommes, 13 femmes). La race noire constitue la grande majorité des patients atteints de PST, bien que d'autres races puissent également être affectées. La PST sévit la façon endémique à la Jamaïque, en Colombie, aux Seychelles, en Inde, et dans divers pays d'Afrique Noire [1]. Au Maroc, le recrutement de 40 cas de PST dans les deux services de neurologie de Rabat et de Casablanca en deux ans seulement représente un taux non négligeable [3].

La comparaison de nos cas séropositifs avec ceux décrits à la Martinique [4], en Colombie [2] et en Jamaïque fait apparaître certaines similitudes sur le plan clinique : le début progressif, les troubles moteurs souvent bilatéraux avec déficit d'intensité variable sont toujours au permier plan. Ils peuvent être associés à des troubles sensitifs minimes à type de paresthésies ou de troubles sphinctériens. Les douleurs dorso-lombaires sont souvent mentionnées dans la littérature. Nous n'avons pas noté de dissémination sus-médulaire, ni d'atteinte des paires crâniennes rejoignant par ce fait les études colombiennes et martiniquaises.

Les examens radiologiques (myélographie et scanner) sont normaux aussi bien chez nos patients que dans la littérature. Dans notre série également, HTLV-1 n'est pas à l'origine d'affections hématologiques.

Conclusion

La forte endémicité d'HTLV-1 en Afrique et la proximité du Maroc des pays tropicaux africains, nous a amené à étudier la prévalence des anticorps anti-HTLV-1 chez des patients atteints de PST; elle est de 7,5 %, soit une faible prévalence de l'infection à HTLV-1 au Maroc, ce qui est en accord avec d'autres études réalisées en 1985 sur une population marocaine saine avec une prévalence de 0,5 %. Nous avons noté, en outre, l'absence de cas de sclérose en plaques.

- 1. Roman G.C. (1987). Retrovirus associated myelopathies. Arch Neurol; 44: 659-663.
- 2. Roman G.C., et al. (1985). Tropical spastic paraparesis: a neuroepidemiological study in Colombia. Ann Neurol; 17: 361-365.
- Rachidi Alaoui F. (1988). Les myélopathies progressives non compressives. Thèse de Médecine de Rabat, n°80.
- 4. Vernant J.C., Gessain A., Gout O., et al. (1986). Paraparésies spastiques tropicales en Martinique: haute prévalence d'anticorps HTLV-1. Presse Med; 15 (9): 419-422.

Place du HTLV-1 dans la pathologie neurologique à Dakar

A.G. DIOP, M. N'DIAYE, M. DIAGNE, J.B. MAUFERON, D. THIAM, A. GAYE, I.P. N'DIAYE

CHU de Dakar-Fann, Dakar, Sénégal.

Le Sénégal est encore une zone à faible prévalence pour HTLV-1 (moins de 1 %). Afin d'apprécier la prévalence de ce rétrovirus parmi les affections neurologiques et plus particulièrement parmi les neuromyélopathies tropicales, une étude a été conduite dans le service de neurologie du CHU de Dakar entre mars 1987 et décembre 1990.

Patients et méthodes

Patients

L'étude a concerné 739 patients hospitalisés et 20 patients suivis à titre externe pour paralysie faciale *a frigore*. 52 % des patients étaient de sexe masculin ; ils étaient âgés de 4 à 107 ans et ont eu des examens biologiques et, si nécessaire, neuroradiologiques.

Sérologie rétrovirale

Les 759 prélèvements sériques ont été analysés au Laboratoire de Bactériologie-Virologie (LBV) de l'Université de Dakar (ELISA et *Western blot* pour confirmation) et au Centre National de Transfusion Sanguine de Dakar-CNTS- (ELISA; WB en collabo-

ration avec le LBV et Immunologic Associates-IA-, USA; RIPA en collaboration avec IA et le Central Laboratory of Blood Transfusion Servives, Hollande).

N'ont été retenus comme positifs que les sera confirmés par WB et/ou RIPA (dans 3 cas).

Résultats

Parmi les 759 séra, 9 ont une séropositivité rétrovirale pour HTLV-1 (soit 1,2 %) avec 3 cas de coinfections : un HTLV-1 + HIV-2 et deux HTLV-1 + HIV-1. Ces 3 coinfections ont été observées chez des patients atteints de neuromyélopathies (dont 2 tableaux de TSP).

Les patients séropositifs sont 6 fois des femmes âgés de 37 à 60 ans (Tableau I).

Sexe	Age/ans	HTLV-1	HIV-1	HIV-2	Diagnostic
F	37	+	0	+	Paraplégie spastique
F	40	+	+	0	Paraplégie spastique
F	45	+	0	0	Sciatique par hernie discale
F	4 7	+	0	0	Accident vasculaire cérébral ischémique
F	58	+	0	0	Hémorragie méningée pure
F	60	+	0	0	Accident vasculaire cérébral ischémique
M	46	+	0	0	Mal de Pott
M	47	+	0	0	Polynévrite éthylique
M	55	+	+	0	Paraplégie spastique

Tableau I. Diagnostics et sérologie des 9 patients séropositifs.

Commentaires

Cette prévalence de 1,2 % chez ces 759 patients est comparable à celle de la population générale qui est en moyenne de 1 % [4] : 1,2 % chez les paysans [3], 0,30 % chez les femmes enceintes et 3,1 % chez les prostituées [2].

En revanche, la séroprévalence de HTLV-1 au sein de la population neurologique qui était de 0,92 % (dont la moitié coinfectée HIV-2) [1] a doublé en 2 ans. Est-ce le reflet d'une réelle évolution exponentielle de cette séroprévalence ? Est-ce le résultat de la systématisation de la sérologie rétrovirale lors du bilan biologique de nos patients pendant cette période d'étude ? ... Ces questions trouvent difficilement des réponses définitives.

Il est à noter que parmi les 20 patients présentant une paralysie faciale isolée *a frigore* aucune séropositivité rétrovirale (ni à HTLV-1 ni à HIV) n'est retrouvée.

Il est intéressant de constater que les seules séropositivités pour HTLV-1 ont été décelées chez trois patients ayant une paraplégie spastique pouvant rentrer dans le cadre des paraplégies spastiques tropicales mais il est difficile de déterminer avec précision le rôle de ce rétrovirus puisque dans les trois cas il y avait coinfestation avec HIV. Les neuromyélopathies tropicales qui regroupent aussi bien les formes spastiques que les formes polynévritiques représentent 14 % du total des hospitalisations pendant la même période.

- Dumas M., Ramiandrisoa H., Verdier M., Denis F., Vallat J.M., Hugon J., Leonard G., Giordano C., Akani F., Boa F., Kouassi B.E., Ndiaye I.P., Ndiaye M., Diop A.G., Kabore J., Tranchant D., Debouverie M., Grunitzky E.K., Belo M. (1990). Rôle des rétrovirus dans les affections neurologiques et les paraplégies spastiques en Afrique de l'Ouest. Volume des Comptes rendus "Infections of the Nervous System". Montego Bay, Jamaica, 7-9 May 1990.
- Gaye A., Ndiaye I.P., Ndiaye M., Hane A., Ndir M., Millan J., Denis F., Mboup S. (1988).
 Preliminary survey of HTLV-1 in Senegal. III Int Conf on AIDS and Ass Can in Africa.
 Arusha, FP20.
- 3. Hunsmann G., Bayer H., Schneider J., Schmitz H., Kern P., Dietrich M., Buttner D.W., Goudeau A., Kulkarni G., Fleming A.F. (1984). Antibodies to ATLV/HTLV-1. *Africa Med Microbiol*; 173: 167-170.
- 4. Larouze B., Peeters M., Monplaisir N., Trebucq A., Josse R., Le Hesran J.Y., Dazza M.C., Gaudebout E., Delaporte E. (1990). Epidémiologie de l'infection par HTLV-1 dans ses foyers d'hyperendémie (Japon, Afrique Intertropicale, Caraïbes). *Rev Prat*; 23: 2120-2123.

Prépondérance féminine dans les paraparésies spastiques tropicales associées à HTLV-1 à Bahia (Brésil)

O.A. MORENO-CARVALHO*, J.I. SANTOS**, G. DI CREDICO*, B. GALVAO-CASTRO**

La paraparésie spastique tropicale (PST) est observée dans les régions tropicales du globe [2,4]. Elle est caractérisée par un début progressif avec une évolution chronique lente et indolore atteignant parfois un plateau pendant une période de plusieurs années durant lesquelles les patients ont principalement une fatigabilité des membres inférieurs ; l'examen neurologique montre alors une paraparésie spastique avec une hyperréflexie [4].

HTLV-1, rétrovirus découvert en 1978, est associé à certains types de leucémies et de lymphome [6]. En 1985, il a été établi une association entre l'affection par HTLV-1 et les PST [3]. Au Brésil, des anticorps anti-HTLV-1 ont déjà été isolés chez des patients atteints de PST [5]; à Bahia, province située dans le nord-est du Brésil, où la population est d'origine africaine et portugaise, quelques cas de PST ont été diagnostiqués sans qu'un agent étiologique ait pu être identifié jusqu'alors.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la prévalence de l'infection par HTLV-1 chez les patients présentant une PST, en comparaison avec la prévalence de HTLV-1 dans d'autres groupes de population.

^{*} Fundação Jose Silveira-Rua Arlindo de Assis, Bahia, Brésil.

^{**} WHO Collaborating Center AIDS, Salvador, Bahia, Brésil.

Patients et méthodes

Le liquide céphalo-rachidien (LCR) et le sérum de patients atteints de PST ainsi que le LCR et/ou le sérum de sujets provenant d'un échantillon de la population ont été analysés grace à un kit ELISA HTLV-1 (HTLV-1 EIA, Genetic System, Seattle, WA, USA) et confirmés par *Western blot* HTLV-1 (Pageblot HTLV-1, Genetic System, Seattle, WA, USA). Une recherche d'anticorps anti-HIV-1/HIV-2 par ELISA a également été effectuée. (voir Tableau I).

L'analyse des LCR a également concerné la cytologie (nombre de cellules par mm³ et profil cytomorphologique), la chimie (concentration en protéines et en glucose mg/dl et analyse électrophorétique). Les anticorps spécifiques de la syphilis, de la cysticercose, de la toxoplasmose, de la bilharziose ainsi que les anticorps anti-HIV-1 et anti-HIV-2 ont été recherchés. Un questionnaire comportant des données cliniques a été rempli par chaque patient présentant une PST ou une myélopathie.

Résultats

Tableau L	Prévalence	du virus	HTLV-1	(Bahia.	Brésil).

Population	Femmes	Hommes	Inconnu	Total
Paraparésies spastiques tropicales	13/14 ⁽¹⁾	3/14		16/28
Conjoints de patientes atteintes de PST		3/3		3/3
Autres neuropathies avec atteinte des membres inferieurs (2) (3)	1/13	0/23		1/36
Céphalées	0/16	0/10		0/26
Prisonniers		5/64		5/64
Individus sains adultes		0/96		0/96
Femmes enceintes	1/99			1/99
Donneurs de sang HIV positifs			2/15	2/1 5
TOTAL	15/142	11/210	2/15	28/367

⁽¹⁾ HTLV-l positif/nombre d'échantillons testés.

Les résultats ont été regroupés dans le Tableau I ; ils révèlent une prévalence plus élevée des PST associées à HTLV-1 chez les femmes (13/14) que chez les hommes (3/14). Dans le groupe des autres myélopathies, un seul cas était positif ; il s'agissait d'une patiente âgée de 67 ans qui racontait qu'elle s'était couchée indemne et réveillée sévèrement malade (parésie et troubles urinaires). Le sérum des conjoints de 3 patientes présentant une PST était positif. Il n'y avait pas de positif dans le groupe de patients présentant des céphalées et chez les individus sains. Parmi 99 femmes enceintes, une était positive.

Dans les groupes à risque pour le virus HIV, il existait une prévalence plus élevée des anticorps anti-HTLV-1 par comparaison avec les autres groupes, excepté celui des PST.

⁽²⁾ LCR et sérum testés.

⁽³⁾ Autres neuropathies: sclérose en plaques, syndrome de Guillain-Barré, myéloradiculite à *Schisfosoma mansoni*, myélopathies d'étiologie inconnue.

Dans ce dernier groupe, les patients étaient âgés de 40 à 60 ans. Ils étaient de race blanche dans 4 cas (1 M; 3 F), métis dans 11 cas (2 M; 9 F) et une femme était de race noire. La durée d'évolution était de 6 mois à plus de 8 ans avec une moyenne de 5 ans pour les hommes et de 2 ans pour les femmes.

La comparaison des examens des liquides céphalo-rachidiens séropositifs et séronégatifs des patients présentant une PST montre une discrète augmentation des cellules et du taux de gammaglobuline, la présence de cellules plasmatiques et d'éosinophiles chez les patients HTLV-1 positifs. Le profil global des protéines était altéré dans les deux groupes.

Discussion

HTLV-1 est un rétrovirus impliqué dans la pathogénie de certains types de leucémies, de lymphones et dans les PST. Il est transmis de la mère à l'enfant par transfusion sanguine, par contact hétéro ou homosexuel et par les aiguilles contaminées. Jusqu'à présent on n'a pas identifié d'agent étiologique dans les cas de PST diagnostiqués à Bahia. Dans cette étude, il existe une prédominance des PST associées à HTLV-1 chez les femmes : cela a déjà été observé dans d'autres régions du globe [1,7].

Le LCR des patients atteints de PST associée à HTLV-I montre une pléiocytose modérée, des cellules plasmatiques, et parfois des éosinophiles ainsi qu'une augmentation du pourcentage de gammaglobulines dans le LCR. Ce type de profil de LCR a déjà été rapporté [5]. Il n'a pas été retrouvé d'anticorps dirigés contre *Treponema pallidum, Schistosoma mansoni, Toxoplasma gondii, Cysticercus cellulosae*, HIV-1 et HIV-2 chez les patients présentant une PST.

HTLV-1 est un agent fréquent des PST à Bahia; sa prévalence est plus élevée chez les femmes que chez les hommes et certaines altérations du liquide céphalo-rachidien peuvent faire évoquer une infection par le virus HTLV-1. En outre, il existe une prévalence faible dans la population générale alors qu'une prévalence élevée est observée chez les individus à risque pour le virus du SIDA. Il n'est pas possible de déterminer la cause des PST qui ne sont pas associées au virus HTLV-1. Il serait nécessaire d'étudier un plus grand nombre de cas de patients atteints de PST pour éviter les biais diagnostiques chez ces patients.

- 1. Cartier-Rovirosa L., *et al.* (1989). HTLV-I positive spastic paraparesis in a temperate zone. *Lancet*; 1:556-557.
- Garruto R.M., Yanagihara R., Asher D.M. (1989). Seroepidemiologia del virus HTLV-I en el Pacifico occidental Retrovirus humanos: HTLV-I Paraparesia Espatica y Linfomas. Zaninovic V., ed. Feriva Editores, Cali.
- 3. Gessain A., *et al.* (1985). Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet*; 2:407-409.
- 4. Roman G.C. (1988). The neuroepidemiology of tropical spastic paraparesis. *Ann Neurol*; 23(suppl): 113-120.

O.A. Moreno et al.

- 5. Spina-Franca A., *et al.* (1990). HTLV-I antibodies in serum and CSF in tropical spastic paraparesis in Brazil. *Arg Neuro Psiquiat* ; 48(4): 441-447.
- 6. Uchiyama T., *et al.* (1977). Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood*; 50: 481-492.
- 7. Vernant J.C., et al. (1988). HTLV-I-associated tropical spastic paraparesis in Martinique: a reappraisal. Ann Neurol; 23 (suppl): 133-135.

Affections neurologiques associées à HTLV-1 dans une famille brésilienne

M. PUCCIONI-SOHLER, R.B. CORREA. M.W. CRUZ, M.CALVACANTI, M. SCHECHTER, S. NOVIS

Clementino Fraga Filho Hospital, Rio de Janeiro, Brésil.

Les cas de HTLV-1 associés à une myélopathie (HAM) sont rares dans une même famille [6]. L'objectif de cette étude est de décrire les signes neurologiques associés à l'infection par HTLV-1 dans quatre générations d'une même famille au Brésil.

Patients et méthodes

HTLV-1 a été recherché chez 28 membres d'une famille, par 2 différentes méthodes ELISA (virus lysate : du Pont Wilmington, et recombinant p 21 : Cambridge, Worcester, Bioscience), puis confirmé par PCR SK 43/44 (px) et SK 54/SK 55 (pol) pour HTLV-1 et SK 43/SK 44 (px), SK 58/SK 59 pour HTLV-2 ; 2 échantillons ont été analysés par Western blot (Biotech, Maryland). Les anticorps pour HTLV-1 (ELISA) ont été recherchés dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) chez deux patients atteints de paraparésie spastique ; 24 des membres de la famille avaient eu un examen neurologique entrant dans le cadre d'un protocole effectué précédemment. Chez un autre, HTLV-1 n'a pas été recherché car il était déjà mort ; il a été néanmoins possible d'avoir un bilan clinique et neurologique grâce à ce protocole.

Des examens électrophysiologiques furent pratiqués sur 16 de ces 24 patients. Ils comprenaient : une électromyographie du muscle tibial antérieur, des mollets et des muscles paravertébraux, une mesure de la vitesse de conduction nerveuse des nerfs tibial et sural, la

Figure 1. Arbre généalogique avec informations concernant l'allaitement et la séroposivité pour HTLV-1.

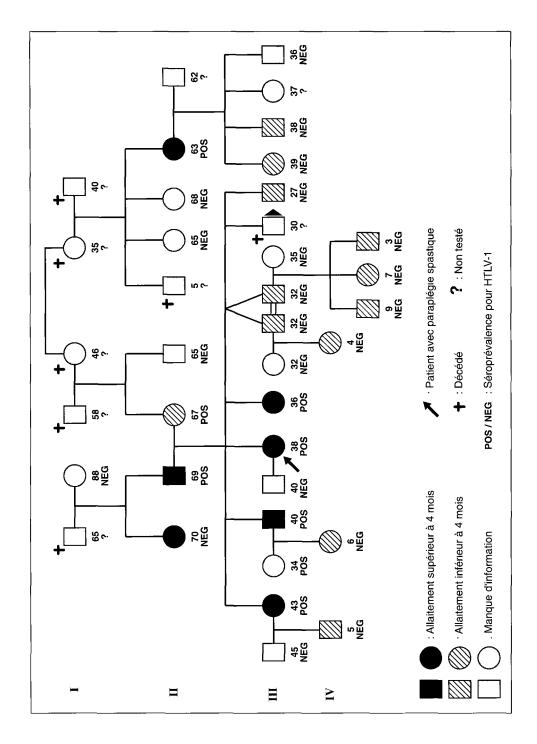
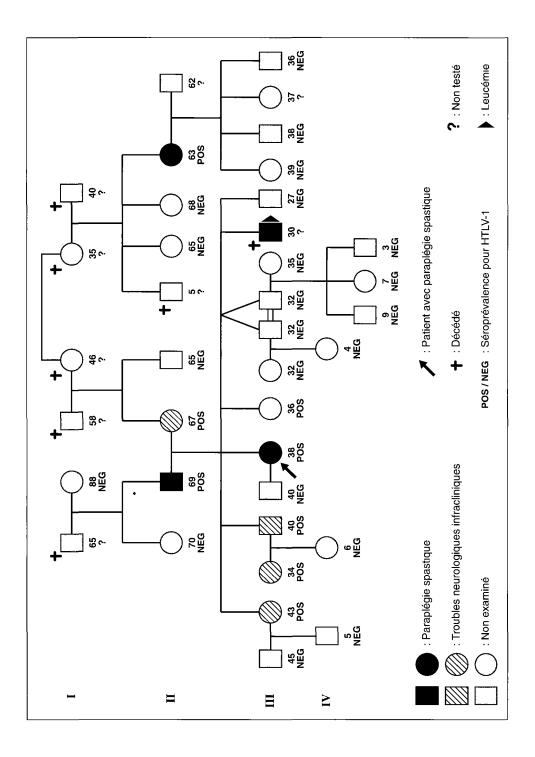


Figure 2. Troubles neurologiques et séroprévalence pour HTLV-1.



détermination de la latence de l'onde F et l'étude du Reflex H (Nihon Kohden Neuropack 2). Les examinateurs ignoraient les résultats sérologiques. Chez les patients qui étaient atteints de paraparésie, les autres étiologies possibles de la myélopathie étaient exclues par les bilans sérologiques, hématologiques, radiologiques et l'examen du LCR. Aucun d'entre eux ne présentait des signes ou des symptômes d'atteinte du système nerveux périphérique.

Tableau I. Examen neurophysiologique.

CASE	SEX	HTLV-1	NE	MCV	ML	MA	СВ	FWA	HR	SCV	SL	SA	EMG
1	F	POS	N	N	N	N	P	N	N	N	N	N	N
2	F	POS	SM	N	N	N	P	N	_	N	N	N	_
3	F	POS	SM	AN	N	AN	P	N	AN	N	N	AN	N
4	M	NEG	N	N	N	N	P	N	N	N	N	N	N
5	M	NEG	N	N	N	N	Α	N	N	N	N	N	_
6	M	NEG	N	N	N	N	Α	N	N	N	N	N	_
7	M	NEG	N	N	N	N	P	N	_	N	N	N	_
8	M	NEG	N	N	N	N	P	N	_	N	N	N	_
9	F	POS	SP	N	N	N	P	N	N	N	N	N	U
10	M	POS	SP	N	N	N	P	Α	N	N	N	AN	N
11	F	NEG	N	N	N	N	P	N	-	N	N	N	_
12	F	NEG	N	N	N	N	Α	N	_	N	N	N	_
13	F	NEG	N	N	N	N	Α	N	_	N	N	N	_
14	M	NEG	N	N	N	N	Α	N	_	N	N	N	_
15	M	NEG	N	N	N	N	Α	N	_	N	N	N	-
16	F	NEG	N	N	N	N	Α	N		N	N	N	_

M: homme, SP: paraparésie spastique, SM: manifestations infracliniques, AN anormal, N: normal,

NCV: vitesse de conduction motrice. SCV: vitesse de conduction sensorielle, EMG: électromyographie,

ML: latence motrice, MA: amplitude motrice, SL: latence sensorielle, SA: amplitude sensorielle,

A: absent, P: présent, FWA: latence de l'onde F, R: réflexe, NEG: négatif, POS: positif,

NE examen neurologique.

Résultats

Les 25 patients, y compris le cas sans sérologie, se répartissaient en 13 hommes et 12 femmes, avec un âge moyen de 34 ans (4 à 69 ans). Des anticorps anti-HTLV-1 étaient présents chez 8 des 24 individus avec examen sérologique. Seul ceux qui avaient été nourris au sein pendant 4 mois étaient positifs (p<0,001 selon le test de Fisher) (Figure 1). Des troubles neurologiques étaient présents chez 7 des 8 individus avec une séropositivité pour HTLV-1 : 3 avaient une paraparésie spastique et 4 des manifestations subcliniques (Figure 2). Le patient qui n'avait pas été testé avait une leucémie et une paraparésie spastique. Comme manifestations neurologiques, on trouve non seulement les 4 cas de paraparésie spastique, mais aussi des troubles moteurs mineurs comme 3 fois une spasticité, 4 fois une exagération des réflexes, et un signe de Babinski.

Parmi les 16 individus qui avaient eu des examens électrophysiologiques, 5 séropositifs avaient des tests anormaux d'un ou plusieurs nerfs : une fois une réduction de la vitesse de conduction motrice, cinq fois un bloc de la conduction du nerf peroné, une fois une abolition de l'onde F, une fois une réduction de l'amplitude motrice. Ces résultats

suggèrent une démyélinisation, bien que les critères ne soient pas complets. Deux parmi eux avaient une paraparésie spastique, deux avaient seulement des signes pyramidaux et un des examens neurologiques anormaux. Un bloc de conduction était aussi observé chez 4 des 11 patients séronégatifs, tous asymptomatiques ; cette altération isolée peut être trouvée chez des individus normaux [1, 2, 4] (Tableau I).

Discussion

Ces résultats suggèrent une association entre l'allaitement et la transmission verticale de HTLV-1 dans cette famille [3]. Cette étude préliminaire montre une haute prévalence des altérations neurologiques subcliniques associées à l'infection HTLV-1. Parmi les 24 individus, 8 présentaient une séropositivité HTLV-1; 7 d'entre eux avaient des signes neurologiques et 4 cas seulement des signes pyramidaux. Un des membres de la famille qui avait une paraparésie spastique et une leucémie à cellules T était déjà mort ; il n'avait pas pu avoir d'examen sérologique.

- 1. Asbury A., Cornblath D.R., (1989). Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré. *Ann Neurol*; 27 (supp): 21-27.
- Castillo J.L., Cartier L., Araya F., Verdugo R., Mora C., Gibbs C. (1991). Evoked potential abnormalities in progressive spastic paraparesis associated to HTLV-1. Acta Neurol Scand; 83:151-154.
- 3. Cavalcanti M., Schechter M., Sohler M., Leite D.M., Ferreira-Junior O.C. (1991). Vertical and horizontal transmission of HTLV-1 in 4 generations of a Brazilian family. VII International Conference on AIDS, 21-26 June 1991: 170.
- Russo L.S. (1982). Clinical and electrophysiological studies in primary lateral sclerosis. Arch Neurol; 39: 662-664.

HTLV-1 et paraparésies d'étiologie inconnue à Rio de Janeiro (Brésil)

A.Q.C. ARAUJO*, A. ALI**, M.R. FREITAS*, O. NASCIMENTO*, A.G. DALGLEISH**, P. RUDGE***

La prévalence réelle de l'infection par HTLV-1 dans la population brésilienne est encore inconnue. Elle peut varier de 0 à 13,8 % dans certaines tribus indiennes de la forêt amazonienne. La plupart de ces données doivent toutefois être considérées avec prudence car la méthodologie utilisée dans les études brésiliennes est très variable. De plus le Brésil est un pays très étendu et hétérogène.

Rio de Janeiro est la seconde ville du Brésil avec environ 6 millions d'habitants. Des études précédentes réalisées à Rio ont montré une haute prévalence de l'infection par HTLV-1 dans certains groupes spécifiques de population. Cortes *et al.* [1] par exemple ont retrouvé un taux de 13 % chez des sujets hémophiles HIV-1 positifs. Pombo de Oliveira *et al.* [2], plus récemment, ont retrouvé un taux très élevé de 82 % chez des patients atteints d'une leucémie à cellules T de l'adulte (ATL) hospitalisés à l'hôpital de Rio. L'Institut de Neurologie de l'Université Fédérale de Rio de Janeiro possède la plus importante activité de consultation neurologique, avec en moyenne 600 nouveaux patients par mois.

L'étiologie de nombreuses paraparésies spastiques progressives vues en consultation demeure inconnue même après des investigations intensives ; c'est la raison pour laquelle nous avons étudié la séropositivité pour le virus HTLV-1 chez les patients atteints de paraparésies spastiques d'origine inconnue qui ont consulté à l'Institut de Neurologie entre avril 1989 et mars 1990.

^{*} Universidade Federal Fluminense, Niterio, Brésil.

^{**} MRC Clinical Research Centre, Harrow, Royaume-Uni.

^{***} National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, Royaume-Uni.

Patients et méthodes

Nous avons inclus 28 patients dans l'étude (Tableau I). Les critères d'inclusion de cette étude étaient une paraparésie spastique progressive, sans autre cause retrouvée après investigation complète, clinique, biologique et radiologique, comprenant toujours au moins une myélographie normale. Tous les patients ont été interrogés et examinés par un neurologue.

Données		Patients
Nombre		28
Age	moyenne en années	46,7
	extrêmes	31 - 64
Age de début	moyenne en années	40
	extrêmes	23 - 60
Sexe	femmes/hommes	12/16
Race	noire/blanche	11/17
Durée de la maladie	moyenne en années	6,6
	extrêmes	0,6 - 30

Tableau I. Données générales. Patients atteints de paraparésie spastique d'origine inconnue.

Chez un de ces patients, le diagnostic de probable sclérose en plaques avait été retenu dans un autre hôpital en raison d'antécédents de cécité bilatérale apparue quelques années avant le début de la paraparésie progressive. Toutefois, au moment de l'examen, la vision et les potentiels évoqués visuels étaient totalement normaux. Il a donc été conclu à une paraparésie spastique progressive d'origine inconnue et le patient a été inclus dans cette étude. La recherche d'anticorps anti-HTLV-1 a été réalisée par un kit ELISA commercial Dupont et la confirmation a été réalisée par une analyse en *Western blot* utilisant un lysat provenant d'une souche virale HUT-102.

Résultats, discussion

Seize des 28 patients étaient séropositifs pour HTLV-1. Dans le Tableau II sont rapportées les principales données de l'ensemble des patients. Les données cliniques des patients séropositifs étaient semblables à celles des sujets présentant une paraparésie spastique tropicale - myélopathie associée à HTLV-1 (PST/HAM) des autres pays. Sur le plan clinique, les patients HTLV-1 positifs avaient fréquemment des troubles sphinctériens (85 %) et des douleurs lombaires. Tous présentaient une spasticité des membres inférieurs ; un seul patient était dans un fauteuil roulant et le score moyen de Kurtzke chiffrant l'incapacité fonctionnelle était de 4,5. Les membres supérieurs étaient également fréquemment atteints avec une augmentation du tonus, une fatigabilité chez 20 % des sujets et une exagération des réflexes chez 90 %. Les troubles sensitifs étaient peu importants ; 60 % de ces patients se plaignaient d'une douleur lombaire qui irradiait souvent dans les membres inférieurs ; 30 % n'avaient aucune anomalie ; 35 % avaient une hypopallestésie distale au niveau des membres inférieurs ; les autres patients présentaient

des troubles sensitifs superficiels modérés dans les membres inférieurs ; 3 patients avaient également un niveau sensitif mal défini dans la région thoracique basse.

Tableau II.	Ensemble des	principales	données.
-------------	--------------	-------------	----------

Sérologie Donnée		HTLV-1 +	HTLV-1 -
Nombre		16	12
Age	moyenne en années	49	43
	extrêmes	36 - 64	31 - 68
Age de début	moyenne en années	42	38
	extrêmes	26 - 60	23 - 62
Sexe	femmes/hommes	7/9	5/7
Race	noire*/blanche	7/9	4/8
Durée de la maladie	moyenne en année	7	5,2
Score de Kurtzke	moyenne	4,5	4,7

^{*} La race noire inclut les métis.

Les 12 patients qui présentaient une paraparésie spastique sans anticorps anti-HTLV-1 ne pouvaient pas être distingués cliniquement des sujets séropositifs ; ils étaient plus jeunes, avaient moins de douleurs radiculaires (25 % versus 66 %) et des réflexes moins vifs au niveau des membres supérieurs (66 % versus 90 %). 13 des 16 patients HTLV-1 positifs avaient des anticorps anti-HTLV-1 dans le LCR. Rien ne permettait de distinguer les trois autres patients. L'analyse des LCR montrait une discrète pléiocytose, une élévation des protéines chez 35 % des patients positifs et une fois sur deux une augmentation de la concentration en IgG dans le LCR.

Sur le plan des facteurs de risque de l'infection par HTLV-1, tous les patients qui présentent une paraparésie spastique avaient eu un allaitement au sein et affirmaient ne pas se droguer ; 2 patients avaient été transfusés (1 seul est devenu positif). Il existait une prévalence significativement plus élevée d'antécédents de maladies vénériennes dans le groupe de sujets HTLV-1 positifs (65 % *versus* 17 %).

Il a été posssible d'étudier 50 sujets proches des 12 patients séropositifs; nous avons trouvé un taux de séropositivité de 20 %, avec le taux le plus élevé parmi les épouses des hommes séropositifs pour HTLV-1. Tous ces sujets contacts positifs étaient indemnes sur le plan neurologique au moment de l'examen; 50 % des patients examinés avaient au moins un de leur proche HTLV-1 positif.

Conclusions

- a La paraparésie spastique tropicale (myélopathie associée à HTLV-1) existe à Rio de Janeiro : elle est la plus importante des causes de paraparésies spastiques d'origine inconnue dans cette ville.
- b Les caractéristiques cliniques et biologiques des myélopathies associées à HTLV-1 chez nos patients sont semblables à celles des patients du Japon, des Caraïbes, et de l'Europe avec deux exceptions mineures :

- la moitié des patients de cette étude sont de race blanche, montrant que ce groupe ethnique qui représente environ 55 % de la population totale de Rio n'est pas épargné par cette pathologie,
- les deux sexes sont affectés de façon équivalente, ce qui contraste avec la prédominance féminine dans de nombreuses séries de PST/HAM. La raison de cette répartition demeure inconnue.
- c Nous pensons que la transmission sexuelle du virus est une importante voie de transmission de la maladie dans cette population. D'autres investigations complémentaires semblent néanmoins nécessaires.

- 1. Cortes E., Detels R., Aboulafia D., et al. (1989). HIV-1, HIV-2 and HTLV-1 infection in high-risk groups in Brazil. N Engl J Med; 320: 953-958.
- 2. Oliveira M.S.P., Matutes F., Famadas L.C., *et al.* (1990). Adult T-cell leukaemia/lymphoma in Brazil and its relation to HTLV-1. *Lancet*; 336: 987-990.

Affections neurologiques liées à HTLV-1 à Rio de Janeiro (Brésil)

M. PUCCIONI-SOHLER, M. CAVALCANTI, M. SCHECHTER, S.A.P. NOVIS

Clementino Fraga Filho Hospital, Rio de Janeiro, Brésil.

Afin de déterminer la prévalence des anticorps anti-HTLV-1 dans le sérum de patients atteints de myéloneuropathies, nous avons suivi 47 patients à l'hôpital tertiaire de Rio de Janeiro, entre août 1990 et avril 1991 (22 hommes et 25 femmes). Les sérums ont été testés pour la recherche des anticorps anti-HTLV-1 et HIV-1 par la méthode ELISA par Western blot ou PCR pour HTLV-1 et par immunofluorescence pour HIV. Les patients étaient atteints d'une paraparésie spastique d'étiologie inconnue dans 18 cas et d'une autre affection neurologique chronique dans 29 cas.

Des anticorps anti-HTLV-1 ont été trouvés chez 13 patients (32 %); 7 fois parmi 11 patients qui avaient une paraparésie spastique (64 %); 3 fois parmi 9 patients atteints de sclérose en plaques (33%); 1 fois parmi 6 patients qui avaient des neuropathies périphériques (17%) et 2 fois parmi les 2 qui présentaient une myélopathie associée à HIV-1.

Cette étude implique la nécessité de rechercher la séroprévalence d'HTLV-1 et de déterminer sa relation avec d'autres maladies du système nerveux.



Variabilité génomique de l'HTLV-l dans les paraparésies spastiques tropicales (PST) et les leucémies T provenant de différentes régions géographiques

F. KOMURIAN-PRADEL*, F. PELLOQUIN**, S. SONODA***, G. de THE*

Le virus HTLV-1, présent dans différentes régions d'endémie telles que le sud du Japon [12], le bassin des Caraïbes [3, 9], certaines régions d'Afrique [2], d'Amérique du Nord et du Sud [1], est associé principalement à deux types de pathologie :

- une leucémie aiguë appelée "ATL" pour Adult T cell leukemia virus [5],
- une myélopathie atteignant généralement les membres inférieurs, qui est appelée paraparésie spastique tropicale (PST) dans les régions tropicales, ou myélopathie associée à l'HTLV-1 (HAM) dans les régions tempérées (Japon) [3, 8].

A l'heure actuelle, les mécanismes déterminant l'évolution vers l'une des deux pathologies restent encore inconnus. Nous avons entrepris l'étude de la variabilité génomique du virus HTLV-1 pour rechercher la présence éventuelle de mutations spécifiques de l'origine géographique, et/ou spécifiques d'une pathologie associée à l'infection HTLV-1 [6].

L'analyse de l'ADN amplifié a été réalisée par le séquençage direct de l'ADN amplifié dans diverses régions du génome HTLV-1 et par RFLP (restriction fragment length polymorphism).

^{*} Institut Pasteur, Paris, France.

^{**} Pasteur Mérieux, Charbonnières-les-Bains, France.

^{***} Kagoshima University, Kagoshima, Japon.

Analyse par séquençage direct

Matériel et méthode

Neuf isolats ont été sélectionnés pour cette étude. L'ADN viral intégré a été extrait à partir de 5 à 10 millions de lymphocytes récoltés chez des adultes séropositifs présentant une pathologie associée à l'HTLV-1 (ATL ou PST/HAM), et provenant des trois régions endémiques pour l'HTLV-1 : trois sont originaires des Caraïbes (2 PST/HAM, l Lymphome B), deux sont originaires de Côte-d'Ivoire (1 PST/HAM et 1 ATL) et quatre proviennent du Japon (2 ATL et 2 PST/HAM).

L'étude de la variabilité a été effectuée par séquençage direct d'ADN amplifié obtenu par PCR. Trois régions différentes du génome ont été ainsi étudiées. Pour chacun des trois couples de primers délimitant les régions à amplifier, l'un des primers a été phosphorylé en son extrémité 5', ce qui a permis d'obtenir un produit d'amplification double brin ayant l'un des brins phosphorylés en 5'. Le brin phosphorylé a été ensuite digéré par l'exonucléase de lambda. L'ADN simple brin ainsi obtenu a été utilisé pour le séquençage réalisé par la méthode de Sanger. La fiabilité de la technique de préparation des échantillons et de la technique de séquençage a été vérifiée en confirmant la présence de mutations spécifiques d'un isolat, par les séquences obtenues au cours de réactions indépendantes de PCR et de séquençage effectuées sur un même échantillon.

Trois régions du génome HTLV-1 ont été examinées:

- 1. les régions U3, R et les quarante premières paires de bases de la région U5 du LTR, ce qui représente 652 pb. Cette région a été sélectionnée, car elle comprend des structures promotrices impliquées dans l'activation et dans la régulation de l'infection HTLV-1;
- 2. la région du gène *env*, soit 289 pb, ce qui correspond à un tiers de la séquence de la glycoprotéine gp46. Cette région a été sélectionnée pour son rôle dans les interactions et le tropisme cellulaire ;
- 3. Ies régions codantes pxII, pxIII et pxIV du gène px, qui correspondent à 1069 pb. Ces régions ont été choisies car elles codent pour la protéine tax qui transactive le LTR et également des gènes cellulaires impliqués dans le contrôle de la croissance cellulaire.

Résultats

Les séquences obtenues pour chaque isolat ont été comparées aux séquences de l'isolat de référence ATK-1 [10].

Analyse de la région env (Tableau I)

Parmi les 9 isolats étudiés, cinq substitutions seulement ont été observées, dont quatre sont spécifiques de la Côte-d'Ivoire. Deux substitutions conduisent à un changement d'acide aminé.

Analyse de la région LTR (Tableau II)

Le pourcentage d'homologie calculé par rapport aux séquences de référence varie de 97 à 99,2 %.

69 % des mutations observées sont localisées dans la région U3 du LTR. Cependant, les régions promotrices telles que la boîte TATA et les trois enhancers constitués de

676	(1) Les positions des nucléotides sont numéroiées selon la T séquence HTLV-1 (ATK-1) de la base de donnée EMBL.	(2) ATK-1 est utilisé comme référence (Seiki et al., 1983). (3) Pro -> Ser (4) Ser -> Pro . changements d'àcides aminés.		Tableau II. HTLV-1: analyse de la région LTR de l'ADN amplifié (n° 89 à 650).	(1) Les positions des nucléotides sont numérotées selaon la séquence HTLV-1 (ATK-1) de la base de données EMBL (2) ATK-1 est utilisé comme référence ND·not done (non fait). X. Délétion.	Nucléotide position (1) 89 105 113 122 125 144/ 150 163 163 180 201 231 232 233 235 268 268 208/ 310 323 325 338 331 387 476 498, 503 559 595 503 531 034 145	G G G T A A G A A T X C T C G G C A A A C T C A C T	2 2 3 3 2 4 4 4 4 4 5 5 5 7 7 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8	A G G X C T G A T G C T G C T G C T G C A A T T G C G G G C A A T T G C G G G C G G C G G G G G G G G G	A A A G G C A A G G C A A G C C A A G C C A A C C C A A C C C C	6 6 C B B B C G C B B B B C C B B B C C B B B B
Nucléotide position (1) 5795 5837 5903 5	ن ا	. A	ৰ ক ক	A :	A A	144/ 150 145	٧٠ ن	ત ત ત	C & C	RA	***
tide po	· ·	Ē.		T	İ	125 19	Ä		0.5		9
S795	Ų	£		Ē		13 122	ر 19	K		h A	
7.5	ပ	E		₽₽		105 11	Å.	9		G 34	
57						89 7	-12	₽ 9	0	o o	
	ATK-1 (2)	H5 HS-35	Xav Bou Gro	Sie Akr	Jap 1 Jap 2 Jap 3 Jap 4		ATK-1(2)	H5 HS-35 CR-1	Xav Bou Gro	Sie Akr	Jap 1 Jap 2 Jap 3 Jap 4
	ATL	TSP/HAM ATL	TSP/HAM TSP/HAM B lymp	ATL TSP/HAM	ATL ATL TSP/HAM TSP/HAM		ATL	TSP/HAM ATL TSP	TSP/HAM TSP/HAM B lymp	ATL TSP/HAM	ATL ATL TSP/HAM TSP/HAM
	Japon	Japon Caraıbes	Caraıbes	Côte d'Ivoire	Japon		Japon	Japon Caraibes USA	Caraibes	Côte d'Ivoire	Japon
	Seiki et al.	Tsujimoto et al. Malık et al.	Etudes	présentes			Seikı et al.	Tsujimoto <i>et al.</i> Malik <i>et al.</i> Josephs et <i>al</i>	Etudes	présentes	l

19.0 haad 0009 #EDTE #57 8 #0776 Bud9

u III a). HTLV-1: analyse de la	1 px III de l'ADN amplifié.
Tableau II	région px II

				. 55.	Ž,	Nucléotide position (1)	ide p	oositi)	on (1	(t.)	* -}		réş	gion	région px III de l'ADN amplifié.	1 a). 11 de	Lableau III a). H1LV-1 : analyse ue la région <i>px III</i> de l'ADN amplifié.	E Z	npli:	lanye fié.	<u>ئ</u> د	3							
Seiki et al	Japon	ATL	ATK-1	ĒΥ	- 5		*1"	121	()		eš.																		
Fsujimoto et al Ratner et al Malik et al	Japon Zaue Caraibes	TSP/HAM ATL ATL	H5 MC-1 HS-35						,																				
Endes	Caraibes	TSP/HAM TSP/HAM B lymp	Xav Bou Gro		1,	<u></u>					rn l																		
présentes	Côte d'Ivoire	ATL TSP/HAM	Sie Akr	1			- 10	_	-																				
" indique que la (1) Les position (2) ATK-1 est i ND not done ("indique que la substitution du nucléotide conduit à un changement d'acide aminé (1) Les positions des nucléotides sont numérotées selon la séquence HTLV-1 (ATK-1) de la base de donnée EMBL (2) ATK-1 est utilisé comme référence (Serki et al., 1983) ND not done (non fait) X : délétion	nucléotide coi es sont numéro férence (Seiki flétion	ndurt à un c rées selon l: er al , 1983	chang a séq ³)	nence	t d'acı ; HTL	ide an. .V-1 (nıné ATK.	-1) de	la ba	ap esu	donn	ée EN	(IBL						Ta la 1	ıble a régic	nu II ::d ux	Tableau III b). HTLV-1 : analyse de la région <i>px IV</i> de l'ADN amplifié.	, HT de l'.	TLV-	1 : aı 「amţ	nalys diffié	e de	
				-1	37.5	[- -	585	*00	*		7	- 	Nucleotide position (1) Nucleotide position (1) Such about 5.25 5.274 5.274 8.274 8.274 8.274 8.274 8.277	100	Nucl	Nucléotide position (1)	e pos	ıtion 117 31	(1)	187	* III * III	1 52	30, 30,	7. 1	30 1,	278 +5	106 +1	7.	-
Seiki et al	Japon	ATL	ATK-1 (2)	, r.	-4		0	e E.	- er	-	٠,	1	12	e1			₽	ت	_	-	2	, i,	9	12	0	1.01	v	~	
Tsujimoto et al Ratnet et al. Matik et al.	Japon Zaire Caraibes	TSP/HAM ATL ATL	H5 MC-1 HS-35				H				E⊣	0.2		1.0							ਕ ਵ	5	⊢ -t						
Etudes	Caraibes	TSP/HAM TSP/HAM B lymp	Xav Bou Gro	rn				-			() E+ F+		₽	n	c				-,		43 T 4-			+ £,		•11		*1	
présentes	Côte d'Ivoire	ATL TSP/HAM	Sie Akr		. 3	ī	ê+		r4		- H	0.0		2) 2	İ	₽		t		E	, 4	- 11	-1" -1	11	C)				
	Japon	ATL ATL TSP/HAM TSP/HAM	Jap 1 Jap 2 Jap 3 Jap 4			自			_	- 11	E: C:		> ⊨								, 1							ā	
																										l	1	l	

21 pb sont très conservées. Le *Rex Responsive Element* (RexRE) comprend 13 mutations. Une seule mutation est située à une position nécessaire à la formation de la structure secondaire du RexRE, les autres étant toutes situées dans ou à proximité des boucles.

Aucune mutation n'est spécifique d'un type de pathologie (ATL ou PST/HAM). En revanche, certaines mutations observées sont spécifiques de l'origine géographique de l'isolat. En effet, six mutations sont spécifiques des isolats de Côte-d'Ivoire. Trois isolats originaires des Caraïbes (Xav, Bou et Gro) et deux (Jap3 et Jap4) des quatre isolats japonais ont en commun 5 mutations. Les deux autres isolats japonais (Jap et Jap2) montrent une très grande homologie avec les séquences de la référence ATK-1. Aux positions 150, 231, 232 et 338, les mutations observées sont présentes chez tous les isolats testés, et donc remettent en cause le choix de l'isolat ATK-1 en tant que virus prototype.

Analyse de la région px (Tableau III a et b)

Dans la région px étudiée (pxII, pxIII et pxIV), 75 % des mutations observées sont situées dans le cadre de lecture pxIV, plus précisément dans la région ne chevauchant pas le cadre de lecture pxIII. Cette région code pour 182 acides aminés de la protéine p40 qui en totalise 353. Aucune mutation n'est observée dans le cadre de lecture pxII qui code pour 82 acides aminés des protéines p27, p40 et pour 24 acides aminés de la protéine p21. Chez les neufs isolats testés, les mutations observées dans pxIII et pxIV sont essentiellement spécifiques de l'isolat. Le nombre de mutations spécifiques de l'origine géographique est moins important que dans le LTR : en effet, elles représentent seulement 25 % du total des mutations observées. Parmi les 29 mutations observées dans la région px, 11 situées dans la moitié C terminale de la protéine entraînent une modification en acides aminés de la protéine tax, et 5 pour les protéines p21 et p27. Les mutations spécifiques des isolats de Côte-d'Ivoire ne conduisent pas à une modification d'acides aminés. L'isolat Gro (Caraïbes) totalise le plus grand nombre d'acides aminés modifiés : entre autres, le codon stop des protéines p21 et p27 a été substitué par un codon trp donnant naissance à une protéine tax modifiée beaucoup plus longue.

Les résultats obtenus après le séquençage des trois régions étudiées du génome HTLV-1 [6] montrent que les mutations observées sont associées à l'origine géographique du virus, et donc peuvent être utilisées comme marqueur géographique. Ainsi, trois sous-groupes HTLV-1 (I, II et III) ont pu être arbitrairement définis par la présence de ces mutations, qui sont toutes particulièrement observées dans la région LTR.

Analyse du polymorphisme du LTR par RFLP

Matériel et méthode

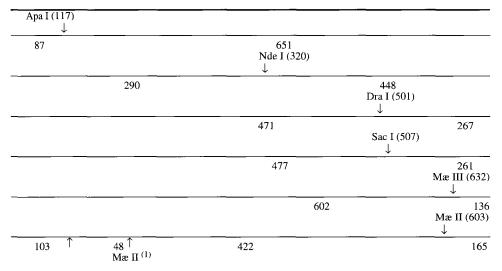
L'ADN a été extrait à partir de 5 à 10 millions de lymphocytes récoltés chez 30 patients séropositifs pour l'HTLV-1. Ces patients sont originaires de différentes régions géographiques : 17 du Japon, 5 des Caraïbes, 3 du Zaïre, 2 de Côte-d'Ivoire, 1 de Guyanne française, 1 d'Amérique du Nord et 1 de Chine. Six endonucléases, ayant leur site de restriction modifié par les mutations spécifiques de l'origine géographique précédemment décrites, ont été utilisées pour analyser le LTR par RFLP (Tableau IV). La digestion enzymatique a été réalisée sur de l'ADN amplifié dans la région LTR de l'HTLV-1. Les

différents produits de digestion ont été analysés sur un gel d'agarose 4 % après coloration au bromure d'Ethidium et sur membrane de nylon après hybridation d'une sonde marquée par chimioluminescence (détection ECL-Amersham).

Tableau IV. Polymorphismes des sites de restriction de l'ADN amplifié de la région LTR.

Classification HTLV-I	Apa I <u>G</u> GGCC↓C	Nde I CA↓TA <u>T</u> G	Mæ II <u>A</u> ↓CGT	Mæ III ↓G <u>T</u> NAC	Dra I TTT↓A <u>A</u> A	Sac I <u>G</u> AGCT↓C
Groupe I	_	-	+	+	_	+
Groupe II	+	+	-	_	_	+
Group III	+	+	+	+	+	-

a) Profils de restriction selon les groupes de virus HTLV-1. Les flèches (\downarrow) indiquent les sites de restriction selon les endonucléases. Le soulignement des bases localise les mutations qui font supprimer ou créer un site de restriction. N = A, C, C, C ou C. (+) digestion, (-) pas de digestion.



b) ADN amplifié digéré par Apal, Ndel, Dral, Sacl, MæIII ou MæII. Le nombre entre parenthèses indique la position de la coupure enzymatique. Le nombre sous la ligne indique la taille (b) du fragment d'ADN digéré. (1) MæII coupe tous les virus HTLV-I en ces deux sites (positions 123 et 182).

Résultats

Les résultats obtenus sur ces 30 isolats (Tableaux V et VI) font apparaître trois points essentiels :

- la présence au Japon de deux sous-populations HTLV-I, une appartenant au sous-groupe II, l'autre typiquement japonaise, appartenant au sous-groupe III ;
- les isolats originaires des Caraïbes, de la Guyanne française et de l'Amérique du Nord ont un profil de restriction identique (sous-groupe II) ;
- le profil de restriction correspondant au sous-groupe I est observé chez seulement 3 isolats sur 30, et n'est présent que dans les deux pays d'Afrique étudiés (Côte-d'Ivoire et Zaïre).

Tableau V. Profil de restriction de l'ADN amplifié de la région LTR pour des virus HTLV-1 de provenance africaine, antillaise, américaine et chinoise.

Origine	Dénominatio	n	D	igestion	Détermination du sous-groupe HTLV-1 par				
géographique		Apa I	Nde I	Mæ II	Mæ III	Dra I	Sac I	Restriction analyse	
Côte-d'Ivoire	Akr	-	-	+	+	-	+	I	I
	Sie	-	-	+	+	-	+	I	I
Zaire	Glz 4	+	+	+	+	+	ND	Ш	ND
	Glz 6	+	+	+	+	+	ND	III	ND
	Glz 17	-	-	+	+	-	+	I	ND
Chine	Ccl-8	+	+	+	+	+	+	III	III
Guyane França	ise Cof	+	+	-	-	-	-	П	ND
USA	HUT102	+	+	-	-	+	+	(II)	ND
Caraibe	Gro	+	+	-	-	-	+	II	II
	Xav	+	+	-	-	-	+	II	II
	Bou	+	+	-	-	-	+	II	II
	Lau	+	+	-	-	+	-	(II)	ND
	Sep	+	+	-	-	-	+	II	ND

⁽⁺⁾ Digestion (-) pas de digestion, ND non fait.

Tableau VI. Profil de restriction du virus HTLV-1 d'origine japonaise.

Dénomination		Digestion enzymatique					Détermination du sous-groupe HTLV-1 par	
HTLV-1	Apa I	Nde I	Mæ II	Mæ III	Dra I	Sac I	Restriction analyses	
Jap1	+	+	+	+	+	-	III	III
Jap2	+	+	+	+	+	-	Ш	III
Jap3	+	+	-	-	-	+	II	II
Jap4	+	+	-	-	-	+	II	II
Jap5	+	+	-	-	-	+	II	II
Jap6	+	+	+	+	+	-	Ш	III
Jap7	+	+	-	-	-	+	II	ND
Jap8	+	+	+	+	+	+	III	ND
Jap9	+	+	+	+	+	+	III	ND
Jap10	+	+	-	-	-	+	II	ND
Jap 11	+	+	+	+	+	-	III	ND
Jap12	+	+	+	+	+	-	Ш	ND
Jap13	+	+	+	+	+	-	III	ND
Jap14	+	+	+	+	+	-	III	ND
Jap15	+	+	ND	-	-	+	II	ND
MT4	+	+	+	+	+	-	III	ND
CNS-1	+	+	+	+	+	-	III	III

⁽⁺⁾ Digestion (-) pas de digestion; ND: non fait.

Conclusions

La variabilité des régions *env*, LTR et *px* du virus HTLV-I est très faible, et contraste avec les observations rapportées concernant le rétrovirus HIV [4].

Aucune mutation associée à un type de pathologie (ATL ou PST/HAM) n'a pu être observée : les isolats responsables de ces deux types de pathologie sont identiques et ne possèdent pas de déterminants moléculaires responsables de l'évolution vers un syndrome leucémique ou neurologique, comme cela l'avait été démontré pour le rétrovirus murin [7, 11]. Cependant, des variations observées entre isolats d'origine géographique différente, ont permis de mettre en place une classification arbitraire de HTVL-1 en trois sous-groupes (I, II et III) facilement caractérisables par RFLP.

La région LTR contient les séquences les plus variables et apparaît la mieux adaptée pour la recherche de marqueurs géographiques. La technique RFLP, par sa fiabilité et sa rapidité d'analyse, pourra être appliquée à des études d'épidémiologie moléculaire.

- 1. Cartier-Rovirosa L., Mora C., Araya F., et al. (1989). HTLV-I positive spastic paraparesis in a temperate zone. Lancet; 1:556-557.
- 2. De Thé G., Giordano C., Gessain A., et al. (1989). Human retroviruses HTLV-I, HIV-I, HIV-2, and neurological diseases in some equatorial areas of Africa. J Acquired Immune Defic Syndr; 2:550-556.
- 3. Gessain A., Barin F., Vernant J.C., *et al.* (1985). Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet*; 2: 407-409.
- 4. Goodenow M., Huet T., Saurin W., et al. (1989). HIV-I isolates are rapidly evolving quasispecies: evidence for viral mixtures and preferred nucleotide substitutions. J Acquired Immune Defic Syndr; 2: 344-352.
- 5. Hinuma Y., Nagata K., Hanaoka M., *et al.* (1981). Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Natl Acad Sci USA*; 78:6476-6480,.
- 6. Komurian F., Pelloquin F., de Thé G. (1991). *In vivo* genomic variability of human T-cell leukemia virus type I depends more upon geography than upon pathologies. *J Virol*; 65: 3770-3778
- 7. Li Y., Golemis E., Hartley J.W., *et al.* (1987). Disease specificity of nondefective Friend and Moloney murine leukemia viruses is controlled by a small number of nucleotides. *J Virol*; 61: 693-700.
- 8. Osame M., Usuku K., Izurno N., *et al.* (1986). HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet*; 1:1031-1032.
- 9. Rodgers-Johnson P., Gajdusek D.C., Morgan O.S.C., *et al.* (1985). HTLV-I and HTLV-III antibodies and tropical spastic paraparesis. *Lancet* ; 2 : 1247-1248.
- Seiki M., Hattori S., Hirayama Y., et al. (1983). Human adult T-cell leukemia virus: complete nucleotide sequence of the provirus genome integrated in leukemia cell DNA. Proc Natl Acad Sci USA; 80: 3618-3622.
- 11. Szurek P.F., Yuen P.H., Jerzy R., *et al.* (1988). Identification of point mutations in the envelope gene of Moloney murine leukemia virus TB temperature-sensitive paralytogenic mutant ts l: molecular determinants for neurovirulence. *J Gen Virol*; 62: 357-360.
- 12. Yamamoto N., Hinuma Y. (1985). Viral aetiology of adult T-cell leukemia. *J Gen Virol*; 66: 1641-1660.

Présence de particules virales du type HTLV à l'examen ultrastructural de cellules lymphomateuses infiltrant le nerf périphérique dans un cas de leucémie-lymphome à cellules T

C. VITAL*, A. VITAL*, A. BROUSTET**, A. de MASCAREL, B. BLOCH**, D. MOYNET***, B. GUILLEMAIN***

Le rôle pathogène du virus dénommé Human T-lymphotropic virus 1 (HTLV1) a été très étudié ces dernières années par des auteurs de diverses disciplines [6, 7, 12]. Son rôle dans le développement de la leucémie-lymphome adulte de type T (LLAT) a d'abord été connu, comme cela a été revu récemment [34]. Son rôle dans la paraparésie spastique tropicale (PST) a ensuite été mis en évidence [3], et sont apparues de rares observations de neuropathie périphérique [16, 20]. Mais le nerf périphérique peut également être atteint par une infiltration lymphomateuse, comme cela a été rapporté à deux reprises en 1989 [9, 27]. L'atteinte du nerf périphérique au cours de divers lymphomes avait déjà été étudiée ces dernières années [13, 29]. Cela nous a conduit à reprendre l'étude d'une observation privilégiée, déjà rapportée par certains d'entre nous [30].

^{*} Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France.

^{**} Université Bordeaux II, Bordeaux, France

^{***} INSERM U 128, Bordeaux, France.

Observation

Clinique

Une femme de 67 ans, de race blanche, était atteinte depuis 1977 d'un lymphome dont le diagnostic avait été fait sur une biopsie d'adénopathie cervicale. Elle souffrait par ailleurs de douleurs aiguës dans les deux jambes avec un épaississement de la peau à ce niveau. Elle présentait également une splénomégalie. La numération formule avait montré un chiffre de 16 000 leucocytes/ml avec 75 % de cellules typiques d'une leucémie à cellules T. Des biopsies de peau, muscle et nerf avaient été réalisées en novembre 1979. La patiente est décédée quelques mois plus tard.

Etude histologique

L'étude histologique des fragments inclus en paraffine montrait des infiltrats lymphomateux dans le derme, entre les fibres musculaires et dans l'épinèvre. De plus, quelques infiltrats lymphomateux périvasculaires étaient présents dans l'endonèvre (Figure 1). Les cellules lymphomateuses ont été marquées par UCHL1 et CD3, confirmant ainsi leur origine T. En microscopie électronique, on les retrouvait éparses dans l'endonèvre et quelques fibres myélinisées présentaient des lésions de dégénérescence myélino-axonale.

Récemment, nous avons réalisé une nouvelle étude ultrastructurale pour préciser le contenu de quelques larges vacuoles situées dans le cytoplasme de certaines cellules lymphomateuses (Figures 2 et 3). A plus fort grossissement, il existait des structures arrondies, mélangées avec des formations plus grandes ayant un nucléoïde central. Le diamètre de ces dernières était de 80 à 90 nm, et de petites spicules étaient visibles autour de l'enveloppe (Figure 4). Les dernières images correspondent aux particules matures d'un rétrovirus de type C, alors que les formations plus petites, et qui sont bien plus nombreuses, correspondent à des formes immatures. Des formations bourgeonnantes étaient parfois visibles sur le bord de certaines vacuoles.

Etude en polymerase chain reaction (PCR)

L'étude a été réalisée sur des fragments déparaffinés. Aucun prélèvement congelé pratiqué chez cette malade n'avait été conservé. Les amorces et les sondes pour les oligonucléotides furent synthétisées et correspondaient à 4 régions (gag, pol, env et tax). La spécificité de toutes les amorces et sondes fut contrôlée avec de l'ADN de contrôles positifs (lignées cellulaires MT2 et 333 Mo) et sur des lymphocytes sanguins non infectés par l'HTLV.

Les produits d'amplification de la PCR (un dixième de l'ADN amplifié) furent analysés sur gel d'agarose à 2 % suivi par un *southern blotting* (Amersham Hybond) et hybridation en utilisant des minisondes marquées au P 32.

Les amorces choisies dans la région *tax* permettent une amplification à la fois des provirus HTLV-1 et HTLV-2. Deux méthodes furent utilisées pour différencier HTLV-1 de HTLV-2. L'ADN amplifié fut scindé par les enzymes de restriction Tag1 et Mho1 et séparé sur un gel d'acrylamide à 8 %.

Après extraction du DNA, une amplification des régions gag, pol 1, env et tax du HTLV-1 et pol 2 du HTLV-2 a été réalisée. Seule l'amplification correspondant à la région tax commune aux deux virus a été clairement observée. Cet amplifiat a été digéré

Présence de particules virales du type HTLV à l'examen ultrastructural de cellules lymphomateuses

par les enzymes de restriction Tag1 et Mbo1, après électrophorèse sur gel d'acrylamide, le profil de restriction s'est révélé correspondre au HTLV-1. En l'absence d'amplifiat visible après coloration au bromure d'éthidium pour les autres régions, une hybridation avec des sondes spécifiques de pol 1, pol 2, tax et env a été pratiquée après *Southern blot*. Seule, la région *tax* a été révélée. Dans ces conditions, il est possible de conclure que l'échantillon contient une séquence tax de type HTLV-1.

Discussion

La présence de telles particules virales à l'examen ultrastructural est fortement en faveur d'une infection à HTLV-1 associée à une LLAT. Jusqu'à présent la réplication de virions chez les patients avec LLAT n'a été visualisée en ultrastructure que sur des lignées de cellules T à partir de cellules leucémiques [17]. Le nerf périphérique est rarement atteint en cas de LLAT et seulement de rares cas avec infiltrats lymphomateux à ce niveau ont été rapportés, sans étude ultrastructurale [9, 27]. Il existe dans la littérature de rares cas de neuropathie périphérique avec infiltration locale par un lymphome à cellules T (sans étude ultrastructurale) [4] : 2 cas (les tests sérologiques pour les virus HTLV étaient négatifs dans le cas 1) [36]. Des virions en réplication du rétrovirus type HTLV-1 ont été isolés chez des patients ayant une PST [8, 15, 21] qui est la même affection que la myélopathie associée au HTLV-1 observée au Japon [19]. Ces virions, comme dans les cas de LLAT, n'ont été observés que sur des lignées de cellules T mises en culture à partir de lymphocytes provenant du sang circulant ou du liquide céphalo-rachidien.

Des particules virales de type HTLV-1 ont été rapportées dans la moelle épinière dans un cas de PST de la Jamaïque [11], mais les images sont loin d'être convaincantes. Quelques cas de neuropathies périphériques ont été rapportés dans cette affection [16, 18, 20] mais dans ces cas, la microscopie électronique ne montrait pas de particule virale. Les relations entre les lymphomes T, dont la classification a été revue [26], et le HTLV-1 ne sont pas toujours parfaitement établies. Des cas surviennent maintenant dans des régions non endémiques [5, 18]. Duggan et al. [2] ont rapporté le cas d'un sujet américain de race blanche et ne présentant aucun facteur de risque, et chez qui s'est développé un lymphome de type T d'abord diagnostiqué comme maladie de Wegener, puis comme maladie de Hodgkin. L'examen immunopathologique d'un ganglion a permis d'affirmer le lymphome de type T et de mettre en évidence l'HTLV-1 par l'anticorps monoclonal p19. Cette positivité fut confirmée par la PCR pratiquée sur le tissu lymphomateux alors que la moelle osseuse restait normale, et les lymphocytes sang circulant n'avaient montré aucune positivité avec les méthodes classiques de la ligne moléculaire. Malheureusement, l'étude ultrastructurale des cellules lymphomateuses n'a pas été pratiquée dans ces cas. Mc Nutt et al. [14] ont rapporté deux cas de lymphome angiocentriques de type T chez des sujets séropositifs pour l'HTLV-1. Plus récemment, Shimokawa et al. [25] ont rapporté le cas d'un lymphome intravasculaire de type T chez un sujet où l'HTLV-1 était présent dans le sérum. Il doit être noté par ailleurs que deux cas de PST, chez des sujets séropositifs pour l'HTLV-1, étaient associés à un lymphome de type T en dehors du système nerveux [1, 10]. En fait, de tels cas devraient être repris pour un examen par la PCR de fragments déparaffinés, comme l'ont pratiqué Shibata et al. [24] sur 11 cas de LLAT. Le gène tax a été détecté dans 10 de ces cas et le onzième

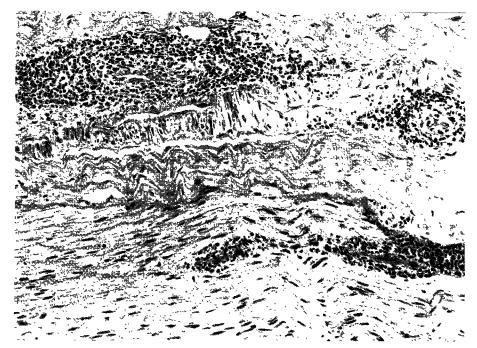


Figure 1. Coupe longitudinale du nerf ; des infiltrats lymphomateux sont visibles dans l'épinèvre. Deux autres infiltrats, plus petits, sont visibles dans l'endonèvre, dans la moitié inférieure du cliché (HES, x 180).

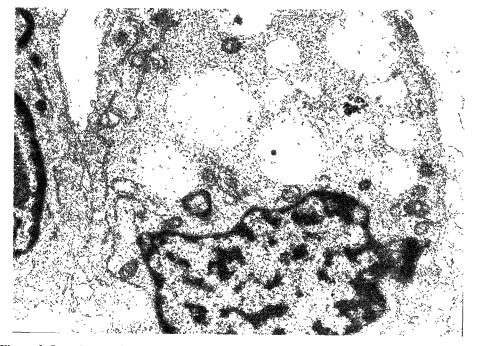


Figure 2. Dans le cytoplasme de cette cellule lymphomateuse existent plusieurs vacuoles arrondies, contenant des particules virales (x 7 000).

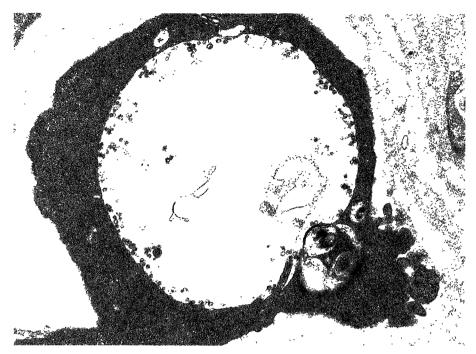


Figure 3. Cette cellule est le siège d'une grande vacuole qui contient des particules virales incomplètes près de sa bordure. Une particule virale complète est également visible (x 9 000).

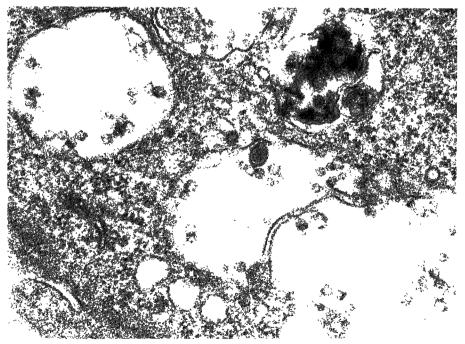


Figure 4. Dans le cytoplasme de cette cellule lymphomateuse, des vacuoles claires contiennent des particules virales incomplètes. Une particule complète, avec des aspects en épine à la périphérie, est visible au centre de la photo (x 30 000).

cas a été considéré comme lymphome T différent d'une véritable LLAT, bien que survenant chez un sujet séropositif pour l'HTLV-1. L'étude par *Southern blot* de lymphocytes congelés provenant du sang circulant avait permis à Yoshida *et al.* [35] de mettre en évidence l'intégration monoclonale du provirus HTL dans les 88 cas de LLAT examinés. Cet examen était resté négatif dans des cas de lymphomes T d'autre nature.

Les autres études ultrastructurales de tissu lymphomateux provenant de cas de LLAT n'avaient pas montré de particule virale [22, 23, 32]. Un des deux cas de lymphome angiocentrique de type T présenté par Mc Nutt et al. avait bénéficié d'une étude ultrastructurale, sans que soit non plus mise en évidence de particule virale. Le cas que nous rapportons est le premier LLAT dans lequel des particules virales typiques d'un rétrovirus de type C aient été mises en évidence à l'examen ultrastructural direct des cellules lymphomateuses. Leur appartenance à l'HTLV-1 est probable, compte tenu des résultats de la PCR. Toutefois, dans notre cas les particules virales se trouvaient à l'intérieur de grandes vacuoles claires situées dans le cytoplasme des cellules lymphomateuses, alors que dans les diverses lignées cellulaires de lymphocytes T en culture les particules virales sont à l'extérieur des cellules, tous près de la membrane basale [8, 15, 17, 21]. En revanche, les astrocytes en cultures infectés par l'HTLV-1 [31, 33] montrent également des particules virales développées à l'intérieur de vacuoles cytoplasmiques. Il est souhaitable que de prochains cas de LLAT bénéficient à la fois d'études par la biologie moléculaire mais également d'un examen en microscopie électronique de tissus lymphomateux. Cela permettra de classer de manière plus catégorique les particules virales que nous avons observées.

- 1. Case record of the Massachusetts General Hospital (1989). N Engl J Med; 321:663-675.
- Duggan D.B., Ehrlich G.D., Davey F.P., Kwok S., Sninsky, Goldberg J., Baltrucki L., Poiesz B. (1988). HTLV-1 induced lymphoma mimicking Hodgkin's disease. Diagnosis by polymerase chain reaction amplification of specific HTLV-1 sequences in tumor DNA. *Blood*; 71: 1027-1032.
- 3. Gessain A., Barin F., Vernant J.C., Grout O., Maurs L., Calendar A., de Thé G. (1985). Antibodies to human T lymphotropic virus type 1 in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet*; 2:407-409.
- 4. Gherardi R., Gaulard P., Prost C., Rocha D., Imbert M., André C., Rochant H., Farcet J.P. (1986). T-cell lymphoma revealed by a peripheral neuropathy. A report of four cases. *Cancer*; 61:2318-2324.
- Goldman-Leikin R.E., Herst C.V., Kies M.S., Variakojis D., Marder R.J., Rosen S.T. (1987).
 Human T-cell lymphotropic virus type 1-associated adult T-cell leukemia/lymphoma in an atypical host. *Arch Pathol Lab Med*; 11: 1054-1056.
- Haase A., Evangelista A., Minnigan H., Maroushek S., Larson A., Retzel E., McFarlin D., Jacobson S., Bartholomew C. (1990). The issues of causation and neurotropism in neurological diseases associated with infections by retrovirus. In: Blattner W.A., ed. *Human retrovi*rology HTLV. Raven Press, New York, pp. 15-25.
- 7. Hjelle B. (1991). Human T-cell leukemia/lymphoma viruses. Life cycle, pathogenicity, epidemiology and diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*; 115: 440-450.
- 8. Jacobson S., Raine C.S., Mingioli E., McFarlin D.E. (1988). Isolation of an HTLV-1-like retrovirus from patients with tropical spastic paraparesis. *Nature*; 331:540-543.

Présence de particules virales du type HTLV à l'examen ultrastructural de cellules lymphomateuses

- 9. Kuroda Y., Nakata H., Kakigi R., Oda K., Shibasaki H., Nakashiro H. (1989). Human neuro-lymphomatosis by adult T-cell leukemia. *Neurology*; 39: 144-146.
- Lee J.W., Fox E.P., Rodgers-Johnson P., Gibbs C.J., DeFreitas E., Manns A., Blattner W., Cotelingam J., Piccardo P., Mora C., Safar J., Liberski P., Sausville E., Trepel J., Kramer B.S. (1989). T-cell lymphoma, tropical spastic paraparesis, and malignant fibrous histiocytoma in a patient with human T-cell lymphotropic virus, Type 1. Ann Intern Med; 110: 239-241.
- Liberski P.P., Rodgers-Johnson P., Char G., Piccardo P., Gibbs C.J., Gajdusek D.C. (1988).
 HTLV-1-like viral particles in spinal cord cells in Jamaican tropical spastic paraparesis. *Ann Neurol* 23; (suppl): 185-187.
- 12. Lisby G., Konstatinov K., Lange Vejlsgaard G. (1990). Retrovirus and cutaneous T-cell lymphoma. In: Van Vloten W.A., Willemze R., Lange Vejlsgaard G., Thomsen K., eds. Cutaneous lymphoma. *Curr Probl Dermatol*, Basel, Karger, vol 19, pp 50-68.
- McLeod J.G., Walsh J.C. (1984). Peripheral neuropathy associated with lymphomas and other reticuloses. In: Dyck P.J., Thomas P.K., Lambert E.H., Bunge R., eds. *Peripheral neuropathy* II, Saunders, Philadelphia.
- McNutt N.S., Smoller B.R., Kline M., Cohen S.R., Hsu A., Saltz L., Cash K., Safai B. (1990).
 Angiocentric T-cell lymphoma associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *Arch Pathol Lab Med*; 114: 170-175.
- Nakamura T. Tsujihata M., Shirabe S., Matsuo H., Ueki Y., Nagataki S. (1989).
 Characterization of HTLV-1 in a T-cell line established from a patient with myelopathy. Arch Neurol: 46: 35-37.
- 16. Nakazato O., Mori T., Okajima T. (1989). Sural nerve pathology in HTLV-1-associated myelopathy. In: Roman G.C., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system*. Alan R. Liss, pp. 269-274.
- 17. Poiesz B.J., Ruscetti F.W., Gazdar A.F., Bunn P.A., Minna J.D., Gallo R.C. (1980). Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*; 77: 7415-7419.
- 18. Ratner L., Poiesz B. (1988). Leukemias associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 in a non-endemic region. *Medicine*; 67: 401-422.
- 19. Roman G.C., Osame M. (1988). Identity of HTLV-1 associated tropical spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy. *Lancet*: 1:651.
- Said G., Goulon-Goeau C., Lacroix C., Fève A., Descamps H., Fouchard M. (1988).
 Inflammatory lesions of peripheral nerve in a patient with human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy. *Ann Neurol*; 24: 275-277.
- 21. Sarin P.S., Rodgers-Johnson P., Sun D., Thornton A.H., Morgan O.S.C., Gibbs W.N., Mora C., McKhann G., Gajdusek D.C., Gibbs C.J. (1989). Comparison of human T-cell lymphotropic virus type 1 strain from cerebrospinal fluid of a Jamaican patient with tropical spastic paraparesis with a prototype human T-cell lymphotropic virus type 1. *Proc Natl Acad Sci USA*; 86: 2021-2025.
- 22. Shamoto M., Murakami S., Zenke T. (1981). Adult T-cell leukemia in Japan: an ultrastructural study. *Cancer*; 47: 1804-1811.
- Shamoto M., Kito K., Akatsuka H., Suchi T. (1984). Immunoelectron microscopic studies on peripheral T-cell lymphomas using monoclonal antibodies. *Virchows Arch*; 47: 281-290.
- 24. Shibata D., Tokunaga M., Sasaki N., Nanba K. (1991). Detection of human T-cell leukemia virus type 1 proviral sequences from fixed tissues of seropositive patients. *Am J Clin Pathol*; 95:536-539.
- Shimokawa I., Higami Y., Sakai H., Moriuchi Y., Murase K., Ikeda T. (1991). Intravascular malignant lymphomatosis: a case of T-cell lymphoma probably associated with human T-cell lymphotropic virus. *Hum Pathol*; 22: 200-202.
- 26. Suchi T., Lennert K., Tu Ly, Kikuchi M., Sato E., Stansfeld A.G., Feller A.C. (1987).

- Histopathology and immunohistochemistry of peripheral T cell lymphomas: a proposal for their classification. *J Clin Pathol*; 40:995-1015.
- 27. Tara M., Tokunaga M., Osame M., Niina K. (1989). Neurological complications of adult T-cell leukemia/lymphoma. In: Roman G.C., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system*. Alan R. Liss, pp. 73-82.
- 28. Vernant J.C., Bellance R., Buisson G.G., Havard S., Mikol J., Roman G. (1990). Peripheral neuropathies and myositis associated to HTLV-1 infection in Martinique. In: Blattner W.A., ed. *Human retrovirology: HTLV*. Raven Press, New York, pp. 225-235.
- 29. Vital C., Vallat J.M. (1987). Ultrastructural study of the human diseased peripheral nerve, 2nd ed, Elsevier, New York.
- 30. Vital C., Vital A., Julien J., Rivel J., de Mascarel A., Vergier B., Henry P., Barat M., Reiffers J., Broustet A. (1990). Peripheral neuropathies and lymphoma without monoclonal gammopathy: a new classification. *J Neurol*; 237: 177-185.
- 31. Watabe K., Saida T., Kim S.U. (1989). Human and simian glial cells infected by human T-lymphotropic virus type 1 in culture. *J Neuropathol Exp Neurol*; 48: 610-619.
- 32. Weissenburger D.D., Nathwani B.N., Forman S.J., Rappaport H. (1982). Noncutaneous peripheral T-cell lymphoma histologically resembling mycosis fungoides. *Cancer*; 49:1839-1847
- 33. Yamada M., Watabe K., Saida T., Kim S.U. (1991). Increased susceptibility of human fetal astrocytes to human T-lymphotropic virus type 1 in culture. *J Neuropathol Exp Neurol*; 50: 97-107.
- 34. Yamaguchi K. Kiyokawa T., Futami G., Ishii T., Takatsuki K. (1990). Pathogenesis of adult T-cell leukemia from clinical pathologic features. In: Blattner W.A., ed. *Human retrovirology* : *HTLV*. Raven Press, New York, pp. 163-171.
- 35. Yoshida M., Seiki M., Yamaguchi K., Takatsuki K. (1984). Monoclonal integration of human T-cell leukemia provirus in all primary tumors of adult T-cell leukemia suggests causative role of human T-cell leukemia virus in the disease. *Proc Natl Acad Sci USA*; 81: 2534-2537.
- 36. Zuber M., Gherardi R., Imbert M., Gaulard P., Kuentz M., Poirier J. (1987). Peripheral neuropathy with distal nerve infiltration revealing a diffuse pleiomorphic malignant lymphoma. *J Neurol*; 235:61-62.

Transmission maternelle de HTLV-1 : utilisation de la PCR comme outil de détection

```
N. MONPLAISIR*, C. NEISSON-VERNANT**, M. BOUILLOT*, E. UGARTE*, B. LAROUZE***, I. VALETTE****, Y. DEZAPHY****, M. OUKA****, G. EUDARIC**, L. d'AURIOL*
```

```
* Genset, Paris, France.
```

HTLV-1, premier rétrovirus humain identifié, est endémique au Japon, en Amérique Centrale, au sud de l'Amérique du Nord et dans le bassin Caraïbéen.

Ce virus est l'agent de leucémies/lymphomes T et de paralysies spastiques tropicales, maladie neurologique chronique dégénérative. Cependant les porteurs dits "sains" sont plus fréquents et les maladies apparaissent tardivement. Trois modes de transmission ont été mis en évidence : maternelle (par allaitement le plus souvent), sexuel et par injection (transfusion sanguine et aiguille souillée). Plusieurs études sur la transmission maternelle ont été menées au Japon.

Le propos de ce travail est l'étude de la transmission de HTLV-1 en Martinique, île française située dans le bassin caraïbéen où le taux de séropositivité HTLV-1 est de 2,2 % chez les donneurs de sang et de 6 % chez les sujets de plus de 60 ans.

Dans une étude antérieure, un groupe de 509 enfants âgés de 1 à 17 ans a été étudié par des méthodes sérologiques ; 5 enfants de plus de 13 ans étaient HTLV-1 séropositifs alors que ceux de moins de 13 ans étaient tous négatifs. Ces données suggèrent que la séroconversion est très tardive chez les enfants infectés par leur mère, cela étant certainement dû à une longue latence précédant la période de multiplication.

^{**} CHR La Meynard, Fort-de-France, Martinique.

^{***} Hôpital Claude-Bernard, Paris, France.

^{****} CTS, Fort-de-France, Martinique.

Nous avons pensé que la PCR, outil très performant, pourrait mettre en évidence des séquences provirales chez des enfants infectés, mais séronégatifs. Cela pourrait nous permettre une évaluation plus juste du taux de transmission maternelle.

HTLV-2 étant proche génétiquement et sérologiquement de HTLV-1, nous avons également fait un screening HTLV-2, en utilisant une sonde spécifique, pour les raisons suivantes : les *Western blot* HTLV-1 indéterminés sont fréquents dans la population étudiée et HTLV-2 a été trouvé chez les drogués du sud de l'Amérique du Nord et dans le bassin Caraïbéen.

Patients et méthodes

Nous avons sélectionné lors d'une première étude chez des femmes à l'accouchement, à la maternité de Redoute, des femmes HTLV-1 et HIV séropositives et des femmes à Wb HTLV-1 indéterminé. 3 970 femmes ont été testées, 75 étaient HTLV-1 positives, 11 avaient des Wb indéterminés, soit un taux de positivité de 1,9%. Des 70 femmes invitées à participer à l'étude, 22 acceptèrent (11 étant positives, 7 ayant des Wb indéterminés et 4 HIV séropositives et HTLV-1 séronégatives). Leurs 50 enfants âgés de 2 à 10 ans ont également été étudiés.

Sérologie

Les sérologies étaient effectuées au fur et à mesure de l'arrivée des prélèvements et les sérums aliquotés et congelés en vue de contrôles ultérieurs . Le screening était effectué à l'aide de trousses ELISA Abbott et la confirmation avec des *Western blot* Dupont. Les critères de positivité utilisés sont ceux suggérés par la *Food and Drug Administration* : soit la présence d'anticorps contre au moins une des protéines majeures d'enveloppe (gp 61 ou gp 68) et de core p24. Les échantillons sont dits indéterminés s' ils présentent seulement une bande des deux, avec ou sans autre bande.

PCR (Tableau I)

Le DNA était extrait de buffy coat par une technique classique : phénol/chloroforme. Tous les prélèvements étaient codés et l'anonymat a été levé à la fin de l'étude. La PCR a été réalisée suivant le protocole de Saiki : 100 microl, 2mM Mgcl₂, 50 mM Kcl, 0,01 % de gélatine,1 pM de chaque primer 2,5 U de Taq polymérase (Cetus) et 1 microg de DNA.

Les primers utilisés en multiplex ont été choisis dans les gènes *gag* et *pol* : GAG 1 et 2 (1593-1613, 1779-1799) et SK 110/111(4757-4778, 4942-4919 pour HTLV-1 et 4735-4756, 4919-4897 pour HTLV-2). Les oligonucléotides SK 110/111 étaient dégénérés afin de pouvoir permettre aussi bien l'amplification de HTLV-1 que de HTLV-2.

Les fragments amplifiés étaient de 210 et 185 bp pour HTLV-1 et de 184 bp pour HTLV-2. Un amplificateur Perkin Elmer/Cetus a été utilisé. Les paramètres d'amplification étaient les suivants : 35 cycles ; dénaturation : 94° 1'; anealing 45° 1' ; élongation : 72° 1' ; première dénaturation 5' et dernière élongation: 7'; 30 microl du produit d'amplification étaient précipités à l'éthanol et resuspendus dans 10 microl de 1X SSC.

Une hybridation liquide était réalisée avec une sonde oligonucléotidique marquée en 5' au 32P, suivant la technique de Ou : Targ GAG et SK112 utilisés simultanément pour

HTLV-1 et SK 188 pour HTLV-2. Les produits d'hybridation étaient migrés sur gel d'acrylamide 6 % à côté du marqueur de taille Phi X/Hae III. Les autoradiographies étaient obtenues après exposition d'un film Cronex à - 80° pendant 10 heures en présence d'un écran intensificateur. La présence de fragments de 210 et 184 pb permet la mise en évidence de séquences gag et pol dans les échantillons étudiés.

Des témoins positifs et négatifs (sans DNA) étaient traités en parallèle lors de chaque manipulation. Des contrôles d'amplification étaient effectués sur chaque échantillon avec des amorces actine, les fragments amplifiés étant mis en évidence après migration en gel d'agarose, à l'aide de bromure d'éthidium.

Tableau I. Oligonucléotides utilisés pour la PCR.

Gène de	Nom es amorces	Localisation	Séquence	Taille du fragment amplifié (bp)
gag HTLV-1	GAG1	1593-1613	TCT ATC CTC CAA GGC CTG GA	
gag HTLV-1	GAG2	1779-1799	TGA CAA GCC CGC AAC ATA TC	
gag HTLV-1	Targ gag	1715-1739	ATC TTA CGT TCC TTA GCC TAC TCC A	210 bp
pol HTLV-1 HTLV-2	SK 110	4757-4778	CC(CA) TAC AA(TC) CC(AC) ACC AGC TCAG	
pol HTLV-1 HTLV-2	SK 111	4942-4919	GTG GTG (GA)A(GT) (TC)TG CCA TCG GGT TTT	
pol HTLV-1	SK 112	4825-4861	GTA CTT TAC TGA CAA ACC CGA CCT ACC CAT GGA T	ААТ 185 bp
pol HTLV-2	SK 188	4804-4840	TAT CTA CTA GAC TGT CCT AAC CTT CCC CTA GAC A	ат G 184 bp

Résultats (Tableau II)

Sérologie

Dix des 11 femmes trouvées séropositives en 1987 restèrent séropositives et une devint indéterminée. Deux seulement des 27 enfants nés de mères positives étaient séropositifs, soit un taux de séropositivité de 7% chez les enfants nés de mère positive.

Une des 7 femmes ayant montré un Wb indéterminé devint séropositive et les autres se négativèrent. Les 4 femmes HIV séropositives et leurs 8 enfants étaient tous HTLV-1 séronégatifs .

PCR

Des produits spécifiques de 210 et 185 pb étaient obtenus avec les contrôles positifs HTLV-1 et un produit spécifique de 184 bp avec HTLV-2. Tous les échantillons séropositifs étaient positifs avec les deux couples d'amorces *pol* et *gag*. Deux des 6 échantillons d'abord trouvés Wb indéterminés, puis négatifs, étaient positifs en PCR.

Les quatre HIV séropositifs, HTLV-1 séronégatifs et leurs 8 enfants étaient PCR négatifs. Huit des 25 enfants séronégatifs, nés de mères séropositives étaient positifs en PCR avec les deux couples d'amorces et deux avec seulement gag. Dans cette population mère/enfants nous pouvons évaluer le taux de transmission à 37-44 %, suivant que l'on

Tableau II. Résultats sérologie et PCR.

Nom de	T			HTLV-1 PCR		N 1-	Enfant	HTLV-1			
la mère	Enfant åge sexe		logie 89/90	PCK	PCR	Nom de la mère	âge sexe	Séro 87-mère	89/90	PCR	PCR
1 B.M.	Ange	+	+	+		11- P. Fr	ancette	+	Ind.		
	11 F		_		_		2 M		_	_	_
	10 M		_	+	_	12- M. A	lexander	Ind.	+	+	_
	10 F		_	+	_		9 M		_	_	_
	8 M		_	+ faible			3 F		_	_	_
	2 F		_	+	_	13- C. M	licheline	Ind.	_	+	_
2- L. Ar	iette	+	+	+	_		7 F		_	_	_
	12 F		_	_	_		3 M		_	+ gag	_
	11 F		_	+ gag			? M		_	_	_
3- R. M	onique	+	+	+	_	14- M. S	onia	Ind.	_	+	_
	3 M		_	_	_		6 F		_	+	_
4- C.A	Margaret	+	+	+	_	15- V. Y	olaine	Ind.	_	_	_
	10 M		_	_	_		7 F			_	_
	10 M		_	_	-	16- T. Sc	ophia	Ind.		_	_
	9 M		_	+	_		8 M		_	_	_
	8 F		_	_	_		6 M		_	_	_
	4 F		_	_	_		3 F			_	_
5- O. Ro	selyne	+	+	+	_	17- G. M	larthe	Ind.	_		_
	10 M		_	_	_		4 F		_	_	_
	8 M		_		_		2 F			_	_
	7 F		_			18- M. M	1artha	Ind.	_	_	_
	6 F		+	+	_		7 F		_	_	_
	4 M		_	_	_		4 F		_		_
	3 M		_	+		19- I. Me	phane	_	_	_	_
	2 F				_		3 M		_	_	_
6- S. Ro	se	+	+	+	_	20- L.D.	Monette	_	_	_	_
	? F		+	+ gag	_		9 M		_		_
7- T. Jul	iette	+	+	+	-	21- P.N	Rachelle	_	_	_	_
	6 F		_	_	_		3 F		_	_	_
	4 F		_	_	_	22- J. Ma	aryse	_		_	_
8- M. G	isèle	+	+	+			9 F		_	_	_
	2 F		_	+	_		8 F		_		_
9- S. Ma		+	+	+	_		4 M		_	_	
	3 F		_	_	_		2 M		_	_	_
10- L.M	. Chantal	+	+	+	_		2 M		_	_	_
	9 F		_		_						
	8 F		_	-	-						

considère ou non les échantillons positifs avec un seul couple. Les deux enfants d'une des femmes séronégatives/PCR positives, étaient positifs en PCR avec les deux couples ou le couple gag. Les 7 enfants des mères PCR négatives étaient aussi négatifs.

Tous les échantillons étaient HTLV-2 négatifs en PCR.

Discussion

La fiabilité de notre méthode est confirmée par le fait que tous les sujets séropositifs sont positifs en PCR et qu'aucune des 7 mères séronégatives n'a d'enfants PCR positifs.

Deux seulement des 27 enfants nés de mères séropositives étaient séropositifs ; 8 des 25 enfants restants, dont 6 avaient plus de 6 ans, étaient positifs en PCR.

Cela permet de confirmer que la PCR est un outil très sensible pour la détection d'infection HTLV-1 chez les enfants avant séroconversion.

Antérieurement Saito *et al.* [4] ont montré que la PCR était plus sensible que la détection d'antigène pour le diagnostic d'infection HTLV-1 chez le nouveau-né. Itagaki *et al.* [2], contrairement à nous, ne détectèrent pas de porteurs séronégatifs chez les enfants en utilisant la PCR pour amplifier un fragment de pol et Kajiyama *et al.* [3] ne trouvèrent aucun cas de séroconversion après 4 ans. Sugiyama *et al.* [5] trouvèrent que la majorité des séroconversions intervenaient dans le cours de la deuxième année, avec 25 % de séropositivité chez des enfants de 3 ans nés de mères HTLV-1 séropositives.

Ces discordances pourraient être dues en partie à une différence de sensibilité de nos techniques, soit à la sensibilité de l'hybridation liquide ou à l'efficacité de notre système d'amplification ou à la variabilité de la région pol explorée. Ainsi dans notre expérience le couple gag est toujours plus sensible que le couple pol.

Le délai, apparemment plus long de séroconversion des enfants, contaminés par leur mère, en Martinique qu'au Japon, pourrait, s'il n'y a pas d'artefacts techniques, être lié à un background génétique et/ou acquis différent des deux populations, ou enfin à la différence entre les souches en cause dans ces deux régions du globe.

Ces différentes hypothèses doivent être testées. Il aurait été d'un grand intérêt de suivre les 8 séronégatifs, PCR positifs pour voir apparaître la séroconversion.

Les résultats sérologiques obtenus par Hino *et al.* [1] au Japon sont davantage en accord avec les nôtres. Ils ont observé un taux plus élevé de séroconversion entre 3-6 ans(2/38), mais n'en ont pas observé chez des enfants de plus de 6 ans. Le taux de contamination observé dans cette étude, en utilisant la PCR, est approximativement le même que celui publié par Momita au Japon en utilisant la sérologie.

Nous devons discuter de la variabilité des *Western blot* indéterminés et de leur devenir dans les prélèvements ultérieurs, ainsi que de la diversité des résultats des PCR dans cette catégorie. L'évolution des résultats entre les deux échantillons est peut-être due au statut immunitaire des femmes qui diffère, le premier prélèvement ayant été pratiqué alors qu' elles étaient enceintes et le second en dehors de toute grossesse.

Ces réactions pourraient être dues à une augmentation, parfois non spécifique de la réponse immune, cette hypothèse étant confortée par les résultats négatifs des PCR.

Un WB indéterminé se positiva, la femme devant être en période de séroconversion. Le fait que son enfant soit PCR négatif renforce cette hypothèse. Deux sujets, d'abord WB indéterminés, puis secondairement séronégatifs ont été trouvés PCR positifs ainsi

que deux de leurs enfants. Ainsi la PCR a permis de clarifier le problème des WB indéterminés.

Cette étude permet de soulever le problème de la sensibilité de la sérologie pour la détection de sujets HTLV-1 contaminants, plus précisément en transfusion sanguine dans les régions endémiques.

Nous pouvons conclure que cette étude confirme notre hypothèse que la séroconversion apparaît tardivement chez les enfants infectés par leur mère. Cette longue latence pourrait être expliquée par une infection secondaire à une fusion cellulaire sans production virale initiale avec neutralisation virale et suivie secondairement d'une phase de multiplication virale liée à des stimulations antigéniques du sujet contaminé.

- 1. Hino S., Yamaguchi K., Katamine S., Sugiyama H., Amagasaki T., Kinoshita K., Yoshida Y., Doi H., Tsuji Y., Miyamoto T. (1985). Mother-to-child transmission of human T-cell !eukemia virus type 1. *Jpn J Cancer Res*; 76: 474-480.
- Itagaki A., Yamada O., Hagari S., Furukawa A., Kamahora T., Shiraki K., Kurimura T (1990).
 Evidence against a seronegative HTLV-1 carrier rate among children. Aids Res Hum Retrovir; 6: 1058-1059.
- 3. Kajiyama W., Kashiwagi S., Hayashi J., Nomura H., Ikematsu H., Noguchi A., Nakashima K., Okochi K (1990). Study of seroconversion of antibody to human T-cell lymphotropic virus type I in children of Okinawa. *Jpn Microbiol Immunol*; 34 (3): 259-267.
- 4. Saito S., Furuki K., Ando Y., Tanigawa T., Kakimoto K., Moriyama I., Ichijo M. (1990). Identification of HTLV-1 sequence in cord blood mononuclear cells of neonates born to HTLV-1 antigen/antibody-positive mothers by polymerase chain reaction. *Jpn J Cancer Res*; 81 (9): 890-895.
- 5. Sugiyama H., Doi H., Yamaguchi K., *et al.* (1986). Significance of postnatal mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type-l on the development of adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Med Virol*; 20: 253-260.

Présence d'autoanticorps anti-vimentine chez des sujets HTLV-1 positifs originaires d'Afrique et de Martinique

J. BONIS*, F. DENIS*, A. EDERSOLD**, M. VERDIER*, M. DUMAS***

Le génome du rétrovirus HTLV comporte les gènes gag, pol et env entourés de deux séquences LTR pour long terminal repeat aux extrémités 3' et 5', plus une région particulière entre le gène env et le LTR de l'extrémité 3', appelée pX; spécifique du virus, elle lui confère son pouvoir leucémogène. Le génome viral, initialement composé d'ARN, peut s'intégrer au génome de la cellule hôte et être transcript en ADN proviral grâce à la transcriptase inverse. Il n'y a pas de site particulier d'intégration.

Chaque gène du provirus code pour plusieurs protéines formées après clivage protéolitique de précurseurs. Le groupe d'antigènes codés par le gène gag constitue le core de la particule virale alors que les protéines et les glycoprotéines codées par le gène env sont des composants de la structure externe du virion.

Les gènes spécifiques de la région pX s'expriment grâce à un double épissage de l'ARN et codent pour des protéines de régulation tax et rex qui jouent un rôle dans la transactivation et l'expression des protéines virales. La protéine tax est responsable du phénomène de transactivation et intervient dans la régulation de la transcription virale. Par ailleurs, l'infection par HTLV-1 active les gènes cellulaires induisant la prolifération des cellules T. Cette activation se fait également par l'intermédiaire de la protéine tax. D'où une induction de l'expression de l'interleukine 2, des récepteurs à l'interleukine 2

^{*} CHU Dupuytren, Limoges, France.

^{**} INSERM U 271, Lyon, France.

^{***} Institut de Neurologie Tropicale, Faculté de Médecine, Limoges, France.

et l'action de facteurs cellulaires comme le GM-CSF [2]. Il a été également démontré que la protéine tax avait un rôle dans l'activation d'un gène codant pour une protéine du cytosquelette : la vimentine [1, 4, 5]. Polypeptide majeur de 56 kD des cellules mésenchymateuses du filament intermédiaire, cette protéine a un rôle structural au niveau du cytosquelette mais elle agit également comme régulateur au cours des différentes phases de prolifération des cellules. Dans les cellules T infectées par le virus HTLV-1, l'expression du gène de la vimentine est 3 à 5 fois plus élevée que dans les cellules non infectées [3].

La surexpression de la vimentine s'accompagnerait d'un mise en contact de cette protéine avec le système immunitaire. Normalement cette protéine n'est pas trouvée dans le sang, mais en situation pathologique la surexpression pourrait induire le développement d'autoanticorps dirigés contre la vimentine. Des anticorps dirigés contre la vimentine ont été mis en évidence dans d'autres cas d'infection virale, hépatite virale par exemple.

Nous nous sommes donc intéressés à la détection des autoanticorps anti-vimentine dans différentes populations africaines et de Martinique séropositives ou séronégatives vis-à-vis du virus HTLV.

Matériel et méthode

Les autoanticorps sont détectés par la technique Elisa dont le principe est celui d'une réaction en deux temps, c'est-à-dire : fixation des anticorps sur un antigène, révélation par une réaction colorimétrique.

Dans le cas présent, le test Elisa est réalisé sur des plaques de microtitration dont les cupules sont sensibilisées avec de la vimentine. Après cette étape de sensibilisation les échantillons de sérums étudiés sont dilués et mis en contact.

L'absence ou la présence d'anticorps dans le sérum est révélée par un anticorps monoclonal anti 1g-G humaine marqué à la peroxidase. Après addition du substrat, une réaction colorée, témoigne de la présence des anticorps anti-vimentine dans le sérum.

Au cours de ce travail nous avons testé des sérums africains, prélevés chez des femmes enceintes, des lépreux, des patients de neurologie, et des paraplégies spastiques tropicales (PST) ainsi que des sérums de Martinique concernant la population générale. Au total, 119 sérums ont été testés en Elisa anti-vimentine. Parmi l'ensemble de ces sérums, certains étaient HTLV+, HTLV- ou HIV+ (Tableau I).

Résultats

Sur l'ensemble des sérums africains, 2 sérums avaient des anticorps anti-vimentine : 1 lépreux HTLV+ et 1 patient de neurologie HIV+. Les sérums de Martinique étaient tous négatifs.

Les résultats de cette première étude sont préliminaires et devront être confirmés à l'aide d'un plus grand nombre de sérums africains et de Martinique. Ils semblent démontrer que les anticorps anti-vimentine (anticytosquelette) sont rarement retrouvés tant dans la population générale que chez les patients présentant notamment des affections neurologiques.

Tableau I. Population étudiée.

		A		Martinique		
	femmes enceintes	lépreux	patients neurologie	PST	population générale	Anticorps anti-vimentine
HTLV+ HIV-	8	11	11	3	13	1*/46, 2 %
HTLV- HIV-	9	16	5	9	28	0/67, 0 %
HIV+ HTLV-	0	0	6	0	0	1**/6, 16 %
Total	17	27	22	12	41	

^{* :} Lépreux, ** : patient de neurologie.

- 1. Dellagi K., Brouet J.C., *et al.* (1984). Abnormal expression of vimentine intermediate filament in human lymphoid cell lines with deletion or translocation of the distal end of chromosome 8. *J N C I*: 73: 95-99.
- 2. Hjelle B., M.D. (1991). Human T-cell leukemia viruses. Arch Pathol Lab Med; 115: 440-450.
- 3. Kurki P., Virtanen. I. (1984). The detection of human antibodies against cytoskeletal components. *J Immun Methods*; 67: 209-223.
- 4. Lilienbaum A., Dodon M.D., *et al.* (1990). Effect of human T-cell leukemia virus type 1 tax protein on activation of human vimentine gene. *J Virol*; 64: 1-7.
- 5. Osborn M., Weber K. (1982). Intermediate filaments: cell-type-specific markers in differentiation and pathology. *Cell*; 31: 303-306.

Etude de la réponse anticorps anti-HTLV-1 chez des sujets africains atteints de PST, d'autres affections neurologiques et chez des asymptomatiques

M. VERDIER*, F. DENIS*, J. BONIS*, M. DUMAS**

Il existe une grande différence dans la proportion d'association HTLV/PST (paraparésie spastique tropicale) en fonction des zones endémiques considérées. Schématiquement, on peut dire que cette association est supérieure à 80 % aux Caraïbes et au Japon et inférieure à 20 % en Afrique. L'explication de cette différence pourrait être la plus grande variété d'étiologies sur le continent africain.

Pour tenter d'établir le lien de causalité entre le virus et la pathologie, diverses études ont été menées, principalement aux Caraïbes et au Japon. Ces études ont montré qu'il existait :

- un titre d'anticorps anti-HTLV-1 significativement plus élevé chez les patients atteints de PST que chez les asymptomatiques, que ce soit dans le sérum ou le LCR[6],
- une synthèse intrathécale d'IgG accompagnée d'un pic oligoclonal d'IgG dans le LCR, quelquefois dans le sérum. Ce pic correspondrait aux IgG anti-HTLV-1 (principalement anti-p24) [2]. Il n'existe, en général, pas d'altération de la barrière hématoméningée.

Certaines de ces caractéristiques se retrouvent en cas d'atteintes neurologiques au cours du SIDA. Notamment, il y a une synthèse intrathécale d'IgG et présence de bandes

^{*} CHU Dupuytren, Limoges, France.

^{**} Faculté de Médecine, Limoges, France.

monoclonales d'IgG qui représenteraient les anticorps anti-HIV. Au niveau des classes et sous-classes d'anticorps impliquées, il a été noté une forte augmentation des IgG et des IgA, quand il y a évolution vers le SIDA [1]. Les sous-classes concernées par cette augmentation sont les IgG1 et IgG3. En revanche, les IgG2 et IgG4 seraient plutôt diminuées.

Si quelques données sont disponibles pour les classes d'anticorps IgM et IgA participant à la réponse anti-HTLV-1 chez les patients atteints de TSP [4,5], les sous-classes n'ont pas été étudiées.

Dans ce but, et également pour vérifier le titre d'anticorps et les classes impliquées, nous avons réalisé une étude immunologique du sérum de patients africains atteints de PST et d'autres affections neurologiques et de sujets asymptomatiques.

Matériel et méthodes

Les sérums de 12 patients atteints de PST, de 12 patients atteints d'autres troubles neuro-logiques, et de 20 asymptomatiques (femmes enceintes et prisonniers) ont été inclus. Tous ces sujets étaient séropositifs HTLV-1 par les techniques de dépistage : immuno-fluorescence sur cellule HUT 102 et Elisa Abbott. La positivité a été confirmée par la reconnaissance des produits de deux gènes sur *Western blot* (gag + env, parfois tax). L'étude quantitative a été faite en double par immunofluorescence et par l'Elisa Abbott. Les dilutions allaient du 1/10 (qui est le taux de travail en dépistage) au 1/10 000 pour l'IF, et du 1/100 au 1/40 000 pour l'Elisa. L'étude qualitative pour la réponse IgG, IgM, IgA et les sous-classes d'IgG a été conduite à l'aide de *Western blot* du commerce. Nous avons utilisé des anticorps polyclonaux de chèvre pour l'étude de la distribution des classes et des monoclonaux de souris pour l'étude des sous-classes.

La lecture n'a pas été quantifiée et, comme pour la confirmation, nous avons pris en considération les réactions vis-à-vis des protéines du core (p19/p24), de l'enveloppe (gp46) et des protéines de régulation (p40 tax).

Résultats

Les patients atteints de PST ont un titre d'anticorps significativement plus élevé que celui des autres patients de neurologie et des asymptomatiques. La moyenne géométrique des titres obtenus par Elisa est respectivement de 20 000 pour les PST, de 4 000 pour les autres patients de neurologie et de 3 000 pour les asymptomatiques. Cette étude de titre a également été faite par IF et nous avons eu une bonne corrélation entre les deux techniques.

Les IgG représentent la classe majeure de reconnaissance pour HTLV-1, et tous les antigènes sont reconnus : gag, env et tax. Pour cette classe, il n'existe pas de différence entre les sérums de PST et les autres (Tableau I).

En ce qui concerne les sous-classes d'IgG, la principale est la sous-classe IgG1, qui reconnaît les trois types d'antigènes gag, env et tax, et cela dans les trois types de population investiguée.

Une autre constante est l'absence d'IgG2 et IgG4. En revanche, on note une petite différence pour l'IgG3 qui est impliquée à 75 % chez les PST contre 50 % et 40 % chez les autres patients de neurologie et les asymptomatiques. Mais cette sous-classe ne reconnaît que les produits du gag.

Les classes IgM et IgA ne sont pas impliquées pour la reconnaissance des produits de l'env et du tax chez les asymptomatiques, alors qu'elles le sont chez les patients atteints de PST (dans environ 40 % des cas). Les produits du gag ne sont reconnus qu'à 50 % chez les asymptomatiques et 80 % chez les PST.

groupe, nombre produits reconnus			PST, 12		N	leurologie	, 12	Asym	ptomatiqu	es, 20
		gag	tax	ax env	gag	tax	env	gag	tax	env
classe	IgG	12	12	9	12	12	12	20	18	10
	IgM	10	4	5	10	2	0	10	0	0
	IgA	10	5	5	6	4	0	8	0	0
sous-classe	IgG1	12	12	6	12	10	9	20	15	8
	IgG2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	IgG3	9	0	0	6	0	0	8	0	0
	IoG4	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tableau I. Evaluation des classes d'anticorps anti-HTLV-1 en fonction de la pathologie.

Discussion

Nos résultats, obtenus sur des sérums africains, sont en accord avec ceux d'autres auteurs, notamment japonais [3-5] qui ont de même montré une élévation des taux d'IgM et IgA dans les PST/HAM par rapport aux sujets asymptomatiques.

Itoyama *et al.* [3] ont étudié la corrélation entre le titre d'anticorps (obtenu par agglutination de particules) et les classes IgG et IgM; ils ont montré que, lorsque le titre est faible, ce sont les IgM qui sont majoritaires, alors que lorsque le titre est fort, ce sont les IgG. Cela serait le signe de la persistance d'une réplication active du virus.

Nos résultats sur les sous-classes peuvent être rapprochés de ceux obtenus pour le HIV. Il a en effet été montré que les sous-classes IgG1 et IgG3 augmentent lorsqu'il y a évolution vers le SIDA. Il est encore trop tôt pour savoir s'il en est de même pour les PST, mais nos premiers résultats vont dans ce sens.

Conclusion

En conclusion, nous retiendrons de cette étude :

- Un fort taux d'anticorps anti-HTLV-1 chez les PST, ce qui avait déjà été montré par d'autres auteurs.
- Les classes IgM et IgA sont plus souvent retrouvées chez les PST que chez les asymptomatiques.

- La sous-classe IgG1 est la principale impliquée, quelle que soit la clinique.
- IgG3 est plus fréquente chez les PST.

- 1. Aucouturier P., Couderc L.J., Gouet D., *et al.* (1986). Serum immunoglobulin G subclass dysbalances in the lymphadenopathy syndrome and acquired immune deficiency syndrome. *Clin Exp Immunol*; 63: 234-240.
- 2. Gessain A., Caudie C., Gout O., *et al.* (1988). Intrathecal synthesis of antibodies to human T lymphotropic virus type 1 and the presence of IgG oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid of patients with endemic tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis*; 157: 1226-1234.
- 3. Itoyama Y., Minato S.I., Kira J.I., *et al.* (1989). Immunological aspects of HTLV-1-associated myelopathy (HAM). In: Roman G., Osame M., Vernant J.C., eds. *HTLV-1 and the nervous system*. Alan R. Liss, New York, pp. 287-295.
- 4. Kamihira S., Sohda H., Oyakama N., *et al.* (1989). Immunoglobulin classes of antibody for human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) in healthy donors and HTLV-1 associated disorders. *Vox Sanguinis*; 56: 168-173.
- 5. Nagasato K., Nakamura T., Ohishi K., et al. (1991). Active production of anti-human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) IgM antibody in HTLV-1-associated myelopathy. *J Neuroimmunol*; 32:105-109.
- Osame M., Matsumoto M., Usuku K., et al. (1987). Chronic progressive myelopathy associated with elevated antibodies to human T-lymphotropic virus type 1 and adult T-cell leukemialike cells. Ann Neurol; 21: 117-122.

Anticorps anti-HTLV-1 dans le liquide céphalo-rachidien de cinq patients atteints de paraparésie spastique tropicale

T. GUEDES, S.D. MESQUITA, JR.L. ATAIDE, JR.A. CODECEIRA

Universidade Federale de Pernambuco, Recife, Brésil.

Un groupe important de myélopathies d'origine indéterminée a été décrit depuis la fin du siècle dernier [13]. Un des syndromes commun est la paraparésie spastique tropicale (PST), rencontrée le plus souvent en Jamaïque, en Colombie, au sud de l'Inde, au sud de l'Afrique, en Martinique, aux Seychelles, en Islande et au sud du Japon [17, 18, 20]. Ces dernières années, HTLV-1, rétrovirus pathogène pour l'homme, a été associé à la PST chez 80 % des patients [2, 9, 12, 17, 20].

Notre objectif est de rechercher cette association dans la PST observée dans le nordest du Brésil.

Patients et méthodes

Dix-sept patients avec une myélopathie chronique d'origine indéterminée ont été examinés dans notre laboratoire entre mai 1990 et avril 1991. Le liquide céphalo-rachidien (LCR) a été recueilli par ponction lombaire, les anticorps anti-HTLV-1 ont été recherchés par la méthode ELISA.

307

Résultats

Parmi les 17 LCR examinés, 8 contenaient des anticorps anti-HTLV-1, mais chez 2, la positivité était très faible et chez un autre le suivi clinique était très court ; ces 3 patients furent exclus.

Les 5 patients (3 hommes, 2 femmes) retenus dans cette étude étaient âgés de 40 à 55 ans. Ils étaient tous d'origine africaine (4 mulâtres et un noir), mais nés dans le nord du Brésil. Ils n'avaient pas souffert de malnutrition. Ils présentaient tous déjà une faiblesse des membres inférieurs et pour 2 d'entre eux des membres supérieurs. Il existait des troubles urinaires, des réflexes exagérés, et un réflexe cutané plantaire en extension. Aucun d'entre d'eux n'avait d'antécédents familiaux de PST. L'affection a évolué lentement et l'examen du LCR a montré une cytologie normale dans 2 cas, une pleiocytose dans 3 cas avec une légère augmentation des gamma-globulines et une positivité des anticorps anti-HTLV-1 chez les 5 patients. Le scanner médullaire était normal chez tous.

Commentaires et conclusion

Récife, la capitale de l'Etat de Pernambuco (Brésil), est à 8 degrés au sud de l'équateur. Le climat est chaud et humide. Les températures moyennes sont élevées, allant de 20 à 35 degrés centigrades. Les saisons sont peu marquées. La population est cosmopolite avec une origine éthnique mixte (blanc, noir, indien).

Un grand nombre de myélopathies est diagnostiqué au nord-est du Brésil. Les carences en vitamine B, la malnutrition en protéines, la syphilis, la schistosomiase, la cysticercose, les virus, la sclérose en plaques et récemment l'infection HIV ont été diagnostiqués parmi quelques patients atteints de myélopathies [1, 3-5, 8, 10, 11, 15, 16].

Des observations ont été déjà décrites dans la littérature médicale [6, 7, 14, 19]. Elles montrent qu'il y a une association entre la présence d'anticorps anti-HTLV-1 et la paraparésie spastique chronique dans les régions tropicales. De nombreux travaux sont cependant encore nécessaires pour comprendre le rôle de l'infection HTLV-1 dans les myélopathies tropicales.

- Ataide L., Farias da Silva W. (1974). Nutritional neuropathies in the northeast region of Brasil. Neurobiol; 37: 37-50.
- 2. Bartholomew C., Cleghorn F., Charles W., Ratan P., Roberts L., Maharaj K., Jankey N., Daisley H., Hanchard B., Blattern W. (1986). HTLV-1 and tropical spastic paraparesis. *Lancet*; 2:99-100.
- 3. Chaves E., Silva J.A.G. (1980). Esquistossomose da medula espinhal. *Rev Bras Cir*; 70: 33-36.
- Codeceira Jr. A. (unpublished data). Mielopatia como manifestação clínica inicial do síndrome de imunodeficiênca adquirida. Relato de um caso.

- 5. Costa G.F. (1984). Letalidade e tempo de sobrevida das doenças neuroluéticas em um período de 50 anos (1930-1970). *Neurobiol* ; 47 : 105-116.
- 6. De Castro Costa C.M., Do Vale O.C., Goubav P., Desmyter J., Carton H. (1991). HTLV-1 and tropical spastic paraparesis in Fortaleza (northeastern Brazil). *J Trop Geograph Neurol*; 1:45-48.
- 7. De Castro Costa C.M., Salgueiro M.R., Carton H., Do Vale O.C., De Arruda A.M. (1989). Tropical spastic paraparesis in northeastern Brazil. *Arg Neuro Psiquiat*; 47: 134-138.
- 8. Dodson D. (1990). Tansverse myelitis and spastic paraparesis in a patient with HIV infection. *N Engl J Med*; 322: 1322.
- 9. Engel W.K., Hanna C.J., Misra A. (1990). HTLV-1 associated myelopathy. N Engl J Med; 323:552.
- 10. Galhardo I., Bulhões L.G., Lima J.C., Steverson W.D., Holman D.O. (1974). Esquistossomose medular. Registro de um caso. *Neurobiol*; 37: 71-78.
- 11. Gama C., Sá J.M. (1945). Equistossomose medular. Granulomas produzidos por ovos de Schistosoma mansoni comprimindo a medula, epicone, cone e cauda equina. *Arq Neuro Psiquiat*; 3:334-346.
- 12. Gessain A., Barin R., Vernant C.J., Gout O., Maurs L., Calender A., De Thé G. (1985). Antibodies to human T-lymphotropic virus type 1 in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet*; 2:407-409.
- 13. Martí-Fàbregas J., Martinez J.M., Illa I., Escartin A. (1989). Myelopathy of unknown etiology. *Acta Neurol Scand*; 80: 455-460.
- Martins Castro L.H., Chaves J.C., Callegaro D., Nóbrega J.P.S., Scaff M. (1989). HTLV-1 associated myelopathy in Brazil. Arq Neuro Psiquiat; 47: 501-502.
- 15. Peregrino A.J.P., Oliveira S.P., Porto C.A., Santos L.A., Menezes E.E., Silva A.P., Brito A.L., Pinheiro S.P., Pinheiro S., Dias A.B. (1988). Meningo-mielorradiculite por Schistosoma mansoni. *Arg Neuro Psiguiat*: 46: 49-50.
- Pernambucano J., Maia J.A. (1958). Estudo clínico de um grupo de paraplégicos. *Neurobiol*;
 21:161-187.
- 17. Rodgers-Johnson P., Morgan O., Mora C., Sarin P., Ceroni M., Piccardo P., Garruto H.R., Gibbs J.C., Gajdusek C.D. (1989). The role of HTLV-1 in tropical spastic paraparesis in Jamaica. *Ann Neurol*; 23 . S121-S126.
- 18. Román G.C. (1989), The neuroepidemiology of tropical spastic paraparesis. *Ann Neurol*; 23: \$113-\$120.
- Spina-França A., Livramento J.A., Machado L.R., Gomes H.R., Viana L.S., Castro L.H.M., Nóbrega J.P.S., Bacheschi L.A. (1980). HTLV-1 antibodies in serum and cerebrospinal fluid in tropical spastic paraparesis in Brazil. *Arq Neuro Psiquiat*; 48: 441-447.
- 20. Zaninovic V., Arango C., Biojo R., Mora C., Rodgers-Johnson P., Concha M., Corral R., Barreto P., Borrero I., Garruto R.M., Gibbs Jr C.J., Gajdusek D.C. (1988). Tropical spastic paraparesis in Colombia. *Ann Neurol*; 23: S127-S132.

Pathologie neuromusculaire associée à l'infection HTLV-1

R. BELLANCE**, E. LEEN*, M. LAURÉAT*, B. BUCHER**, J.C. VERNANT**

Le virus HTLV-1 a été principalement associé dans le passé à une forme rare de leucémie/lymphome de l'adulte, l'ATLL, puis à la suite d'études réalisées dans le service de neurologie de Fort-de-France en 1985 à une neuro-myélopathie connue de longue date, la paraparésie spastique tropicale.

Au fil des années, toutefois, nous avons pu observer en plus de cette entité clinique dominante, des tableaux de polymyosite et de pseudo-sclérose-latérale-amyotrophique chez des malades séropositifs pour le HTLV-1 [1, 2]. Nous présentons ici quelques cas représentatifs de ces manifestations.

Myosites associées au HTLV-1

Observation

Le patient est vu pour la première fois en 1984, alors qu'il était âgé de 56 ans. Il signalait un déficit moteur progressif des membres inférieurs, proximal, entraînant des difficultés pour monter les escaliers, s'aggravant rapidement avec apparition de crampes et de douleurs musculaires des membres inférieurs et de la ceinture scapulaire. Des lésions cuta-

^{*} Hôpital Pierre Zobda-Quittman, Fort-de-France, Martinique.

^{**} Hôpital La Meynard, Fort-de-France, Martinique.

nées érythrosiques occupaient largement le visage, de manière symétrique. Le taux de CPK était élevé, à 5 fois la normale. Une biopsie musculaire à l'épaule a révélé des lésions de myosite nécrosante. Un traitement par prednisolone 0,5 mg/kg a procuré une amélioration de l'état général avec régression des douleurs musculaires, du déficit moteur et des lésions cutanées. Cette corticothérapie a été maintenue 2 ans.

Le patient a été revu quatre ans plus tard, à l'âge de 60 ans, pour une importante aggravation de son état avec une perte de poids chiffrée de 14 kg. Le déficit moteur touchait alors les 4 membres, avec une prédominance proximale. Par ailleurs, il existait une hypoesthésie en chaussettes et une amyotrophie des loges antéro-externes des jambes. La sérologie HTLV-1 était positive, et un taux de CPK augmenté à deux fois la normale. Une biopsie musculaire du quadriceps a montré d'importants signes d'atrophie neurogène. Une reprise du traitement par prednisone a eu une efficacité partielle.

Commentaires

Nous avons diagnostiqué, dans notre service, 11 cas de polymyosite dont 3 de dermatomyosite. L'âge d'apparition des troubles va de 25 à 72 ans avec une moyenne de 55,5 ans (huit cas entre 40 et 69 ans).

Le tableau clinique, dominé par un déficit moteur de type myopathique, est cependant caractérisé par l'association fréquente d'une paraparésie spastique et/ou de signes de neuropathie périphérique. Une sérologie HTLV-1 positive par Elisa et *Western blot* est systématiquement retrouvée. La biopsie musculaire confirme l'atteinte histologique chez tous ces patients montrant des aspects de myosite nécrosante dans la majorité des cas, et parfois de myosite interstitielle ; des lésions d'atrophie neurogène du muscle sont le plus souvent associées.

Nous n'avons pas retrouvé de néoplasie associée chez ces patients.

Pseudo-sclérose latérale amyotrophique associée au HTLV-1

Observation

Homme dont les troubles sont apparus à l'âge de 70 ans, se traduisant par un déficit moteur des membres supérieurs. Ce patient a été examiné pour la première fois après 3 mois d'évolution des symptômes. A l'examen clinique, il existait une amyotrophie plus marquée à droite de la ceinture scapulaire, des biceps et des interosseux des mains. Les réflexes étaient abolis aux membres supérieurs. Les rotuliens étaient exagérés et diffusés, les achilléens abolis. Aucun trouble sensitif objectif n'était décelable. La sérologie HTLV-1 était avérée positive. L'évolution a été progressive, aboutissant à une paralysie complète du membre supérieur droit avec apparition de fasciculations au niveau des muscles proximaux des membres supérieurs, un strabisme divergent de l'œil gauche, un myosis bilatéral, et des troubles de la déglutition. Le patient est décédé brutalement à l'âge de 71 ans après 17 mois d'évolution de la maladie.

La nécropsie a révélé une importante raréfaction des neurones de la corne antérieure de la moelle cervicale.

Commentaires

Nous avons diagnostiqué 5 cas de pseudo-sclérose-latérale amyotrophique associée au HTLV-1 au CHRU de Fort-de-France. Ceux-ci réunissaient les 3 critères suivants : syndrome pyramidal, amyotrophie touchant les mains, absence de trouble sensitif objectif. L'âge de début des troubles était compris entre 54 et 78 ans avec un âge moyen de 69,2 ans ; 3 patients sont décédés après respectivement 17 mois, 18 mois et 2 ans d'évolution. Les 2 patients survivants ont au mois de septembre 1991 respectivement une évolution de 7 ans et 9 ans.

Polyradiculonévrite à rechute associée au HTLV-1

Observation

Homme ayant des antécédents de gastrectomie pour ulcère de l'estomac, de diabète non insulinodépendant et de gynécomastie. Les premiers troubles sont apparus à l'âge de 70 ans avec un déficit moteur des membres inférieurs d'évolution rapidement progressive, empêchant la marche. A l'examen il existait un déficit moteur global des membres inférieurs à prédominance proximale, une abolition des réflexes ostéotendineux aux 4 membres, une altération du sens positionnel des orteils et de la pallesthésie. L'étude du liquide céphalo-rachidien (LCR) a révélé une dissociation albumino-cytologique avec une hyperprotéinorrachie à 1,30 g/l et un élément cellulaire par mm³. L'évolution a été favorable vers une reprise de la marche nécessitant cependant l'aide de cannes.

Ce patient a été revu 2 ans après, à la suite d'une rechute. Un déficit moteur quasi total des membres inférieurs a été alors observé. Les réflexes ostéotendineux étaient abolis aux 4 membres. Il existait une hypoesthésie bilatérale en cuissardes. L'étude du LCR montrait à nouveau une dissociation albumino-cytologique avec une hyperprotéinorrachie à 2,10 g/l et un élément cellulaire par mm³. La sérologie HTLV-1 s'est révélée positive (Elisa et *Western blot*).

A la biopsie neuromusculaire il existait quelques cellules inflammatoires mononuclées en position interstitielle dans le nerf, des altérations axonales et myéliniques avec des gaines de myéline amincies, des images de prolifération schwanienne et la présence d'un histiocyte infiltré dans une gaine de myéline.

En résumé, ce patient a présenté un tableau clinique de polyradiculo-névrite à rechute. On note avec intérêt une dissociation albuminocytologique du LCR classique dans ce type de pathologie et des altérations inflammatoires du nerf.

Commentaires

De 1985 à juin 1991, 227 cas d'affectations neurologiques diverses chez des malades porteurs du virus HTLV-1 ont été recensés dans le service neurologique de Fort-de-France; 45 d'entre eux, soit 19,8 % du total, présentaient une neuropathie périphérique clinique patente qui semble directement liée à l'infection HTLV-1. Les patients présentant toute autre pathologie (diabète, éthylisme...) pouvant être à l'origine de cette symptomatologie ont été exclus de ce groupe. Cette neuropathie périphérique peut être isolée, elle est le plus souvent associée à une paraplégie spastique.

Les cas de polyradiculonévrites paraissent exceptionnels.

Conclusion

L'infection HTLV-1 semble prendre une part importante dans ces pathologies dont nous avons présenté trois observations remarquables. La présence chez certains malades d'alvéolites lymphocytaires et de syndrome "type Gougerot-Sjögren" laisse penser que l'action pathogène de ce virus, plutôt que d'être dirigée vers un organe cible spécifique, pourrait représenter en fait une affection multi-système dans laquelle le rôle joué par le système immunitaire reste à déterminer.

- 1. Vernant J.C., Bellance R., Buisson G.G., Havard S., Mikol J., Roman G. (1990). Peripheral neuropathies and myositis associated to HTLV-1 infection in Martinique. In: Blattener W.A. ed. *Human retrovirology: HTLV*. Raven Press Ltd, pp. 225 235.
- Vernant J.C., Buisson G., Bellance R., Francois M.A., Madkaud O., Zavaro O. (1989).
 Pseudo-amyotrophic lateral sclerosis, peripheral neuropathy and chronic polyradiculo-polyradiculoneuritis in patients with HTLV-1 associated paraplegia. *Neurol Neurobiol*; 51. In: Roman C., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system*. Alan R. Liss, pp. 361-365.

Electromyogramme et rétroviroses

M. DIAGNE, A.G. DIOP, M.M. N'DIAYE, I.P. N'DIAYE

CHU de Dakar-Fann, Dakar, Sénégal.

Le neurotropisme des rétrovirus est désormais bien connu [1-3, 6-12]. Nous nous proposons de souligner l'intérêt de l'électromyogramme (EMG) dans le bilan des rétroviroses, même en l'absence de signes subjectifs ou objectifs de neuropathie périphérique.

Patients et méthode

Parmi les 26 dossiers de rétroviroses à HIV et HTLV colligés entre 1986 et 1991 et comportant un EMG, nous en avons sélectionné 12 ayant comporté un examen électrophysiologique complet.

Les patients ont soit été hospitalisés à la Clinique Neurologique ou à la Clinique des Maladies Infectieuses du CHU de Fann à Dakar (Sénégal), soit ce sont des malades externes. Chez tous ces patients nous avons donc procédé à un examen de détection sur un muscle proximal : deltoïde aux membres supérieurs (MS) et quadriceps aux membres inférieurs (MI) ensuite sur un muscle distal : le 1^{er} interosseux dorsal aux MS et le pédieux aux MI. En stimulo-détection, nous avons calculé les vitesses de conduction nerveuse motrice (VCM) du médian et du cubital aux MS et du sciatique poplité externe (SPE) et du sciatique poplité interne (SPI) aux MI. Les vitesses de conduction sensitives ont été calculées pour le médian aux MS et le sural aux MI.

Les potentiels évoqués somesthésiques (PES) ont été pratiqués par stimulation du médian au poignet aux MS et par stimulation du SPI à la malléole interne aux MI.

Le nerf facial n'a été exploré que chez les patients présentant une paralysie de ce nerf.

Tous les patients ont été explorés par électrodes de surface sauf 2 porteurs d'un syndrome de sclérose latérale amyotrophique (SLA) pour lequel la langue et la houppe du menton ont été explorées par aiguilles électrodes stérilisées au cidex puis mises en boîte avec des pastilles de formol ainsi que nous le faisons chaque fois qu'un examen est pratiqué à l'aiguille même en l'absence de maladie infectieuse. Les examens ont été réalisés avec un appareil Medelec MS92 avec stimulateur et moyenneur incorporés.

Tous les patients ont eu une sérologie rétrovirale positive à HIV-1 et/ou HIV-2 et/ou HTLV-1 confirmée par *Western blot*.

Résultats

Dans 100 % des cas, nous avons retrouvé des signes électriques d'atteinte neurogène périphérique par rapport aux références EMG communément admises et aux normes sénégalaises utilisées dans nos travaux précédents [4, 5]. Les résultats se répartissent ainsi :

- 2 cas d'axonopathie distale à prédominance sensitive avec VCM normales, VCS modérément ralenties et PES altérés en morphologie amplitude et latences chez des patients asymptomatiques avec sérologie HIV-1 et HIV-2 positive.
- 5 cas d'atteintes axonomyéliniques assez sévères avec ralentissement important des VCM et altération des PES chez des patients à sérologie HIV-1 positive présentant un syndrome de type ARC et une neuropathie périphérique déjà évidente.
- 2 cas d'axonopathie distale avec VCN dans les limites de la normale et PES pathologiques et ne présentant comme seule manifestation neurologique qu'une paralysie faciale périphérique dans un contexte de sérologie HIV-1 et HIV-2 positive.
- 2 cas d'atteinte axonomyélinique très sévère avec tracés simples accélérés même au niveau de la langue, des VCN effondrées (autour de 20m/s), des PES complètement destructurés et un syndrome de Lambert-Eaton électrique franc chez des patients porteurs d'un SIDA très évolué.
- 1 cas d'axonopathie avec signes électriques évoquant une atteinte de la corne antérieure de la moelle et PES pathologiques chez un patient présentant une paraplégie hyperspastique avec troubles sphinctériens ayant une sérologie HTLV-1 positive.

Commentaires

Nos résultats confirment la possibilité de trouver des signes électromyographiques plus ou moins sévères en cas d'infection rétrovirale, que la symptomatologie neurologique périphérique soit évocatrice ou non.

La singularité de 2 observations réside moins dans le caractère sévère et diffus des lésions que dans l'existence d'un syndrome de Lambert-Eaton. Celui-ci pose le problème de savoir s'il s'agit d'un syndrome paranéoplasique évoluant dans le sillage d'un cancer viscéral méconnu ou s'il est lié à l'infection rétrovirale et/ou aux autres affections intercurrentes ou s'il s'agit, enfin, d'une association fortuite. En ce qui concerne nos 2 patients, nous n'avons aucun argument nous permettant de répondre à ces questions. Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'autres cas de syndrome de Lambert-Eaton chez les sidéens. Nous en avons observé un troisième cas non publié.

Conclusion

L'atteinte du système nerveux périphérique est précoce et diffuse dans les rétroviroses et peut revêtir tous les types, quoique l'atteinte axonale soit la plus fréquente.

La discussion étiopathogénique de ces tableaux fait soulever diverses hypothèses qui peuvent être une atteinte virale directe, ou indirecte par mécanisme immunitaire et des affections intercurrentes doivent probablement s'associer et/ou se succéder pour expliquer une telle richesse de l'expression électromyographique.

Les interrogations que soulève l'existence de syndrome de Lambert-Eaton ne pourront trouver réponse qu'avec de grandes séries comportant un bilan très complet et une vérification anatomique minutieuse de patients décédés.

- 1. Binieck R., Brockmeyer N.H., Lehmann H.J., Ohnhaus E., Scheiermann N. (1986). Polyneuritis in HTLV-3. Infection. *Compte rendus de la IIe Conférence Internationale sur le SIDA*. 23-25 juin. Paris, p. 57.
- Carne C.A., Adler M.W. (1986). Neurological manifestations of human immuno-deficiency virus infection. *Br Med*; 293:462-463.
- 3. Cornbath D.R., Mc Arthur J.C., Griffin J.W. (1986). Inflammatory demyelinating polyneuro-pathy associated with AIDS-related (AVR) infection (abst.) *Neurology*; 36 (suppl. 1): 206.
- 4. Diagne M., N'Diaye/Niang M.B., N'Diaye M.M., N'Diaye I.P. (1985). Etude électrophysiologique des cas de maladie de Hansen récemment dépistés dans la région du Cap-Vert. *Med Afrique Noire* ; 32:8-9.
- 5. Diagne M., N'Diaye/Niang M.B., N'Diaye M.M., Millan J., Boucher P., N'Diaye I.P. (1986). De l'intérêt de l'électromyogramme dans la lèpre. *Actu Leprologica*; vol. 4, 1:51-58.
- 6. Eidelberg D., Sotrel A., Kogel H., Walkers P., Kleefreld I., Grupacken C.S. (1986). Progressive polyradiculopathy in acquired immuno-deficiency syndrome. *Neurology* ; 36:9129-16.
- 7. Elder G., Dakakas M., Pezehkpour G., Sever I. (1986). Ataxy neuropathy due to ganglioneuronitis after probable acute human immuno-deficiency virus infection. *Lancet*; 2:1275-1276.
- 8, Ho B.B., Rota T.R., Schooley R.T., Kaplan J.C., Allan J.D., Groopman J.E., Resnick L., Felsenstein D., Andrews C.A., Airsch M.S. (1985). Isolation of HTLV-3 from cerebro-spinal fluid and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the acquired immuno-defiency syndrome. *N Engl J Med*; 313: 1493-1497.
- Gastaut J.L., Gastaut J.A., Pellissier J.F., Tapko J.B., Finaud M., Delpero J.R., Gamby T.H., Weil O., Carcassonne Y. (1987). Neuropathies et infections par le rétrovirus HIV. Rev E E G Neurophysiol Clin; Elsevier, Paris, pp. 425-435.
- 10. Jeantils V., Lemaitre M.O., Robert J., Gaudouen Y., Krivitsky A., Delzant G. (1986). Subacute polyneuropathy in AIDS with human cytomegalovirus pathogenicity. *Lancet* ; 1:1039.
- 11. Misha B.B., Sommers W., Kokski C.K., Greenstein I.I. (1985). Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy in the acquired immunodeficiency syndrome (abst.). *Ann Neurol*; 18.131-132.
- Resnick L., Marzo-Vernese F., Schupback J., Towtelotte W.W., Ho D.D., Muller F., Shapshak P., Vogt M., Groopman J.E., Markham P.D., Gaffo R.C. (1985). Intra-blood-brain-barrier synthesis of HTLV-3 specific IgG in patient with neurologic symptoms associated with AIDS or AIDS related complex. N Engl J Med; 313:1498-1500.

Intérêt de l'étude des potentiels évoqués moteurs par stimulation magnétique dans les myélopathies associées à l'infection HTLV-l

J.M. LÉGER, L. MAURS, O. GOUT, P. BOUCHE, A. LESORT, O. LYON-CAEN, P. BRUNET

Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

L'étude des potentiels évoqués moteurs (PEM) par la stimulation électrique du cortex a été proposée par Merton et Morton il y a une dizaine d'années [6]. En 1985, Barker et al. [2] ont utilisé pour la première fois un stimulateur magnétique pour la stimulation corticale: cette méthode présente l'avantage d'être indolore pour le patient et de permettre aussi l'obtention de réponses évoquées motrices dans les muscles récepteurs étudiés aux membres supérieurs et inférieurs. Le principe en est l'induction d'un champ magnétique intense dans un intervalle de temps bref, par décharge d'un condensateur dans une bobine contenue dans l'anneau de stimulation : on crée ainsi un courant électrique qui active les motoneurones du cortex pyramidal et est à l'origine de volées descendantes multiples dans les voies pyramidales. En pratique, seule l'onde tardive (I wave) résultant d'une excitation trans-synaptique des motoneurones par l'intermédiaire d'interneurones corticaux est prise en compte [1] : on détermine ainsi une latence cortex-membre supérieur ou membre inférieur. Une deuxième stimulation est appliquée en regard du rachis soit cervical, soit lombaire à l'aide d'un stimulateur électrique ou magnétique. Les structures stimulées sont vraisemblablement les racines motrices près de leur origine, dans les trous de conjugaison [7]. Cette deuxième stimulation permet de mesurer une latence "périphérique". La différence entre les 2 latences permet de définir un temps de conduction "central" (TCC): cortex-C7 pour le membre supérieur et TCC cortex-L4 pour le membre inférieur. Les applications cliniques ont concerné en premier les maladies neurologiques comportant une atteinte motrice d'origine centrale: sclérose en plaques, sclérose latérale amyotrophique, myélopathie cervicarthrosique (pour revue, voir Maertens de Noordhout *et al.*, 1989). Dans les paraparésies progressives héréditaires, quelques travaux ont montré la fréquente intégrité des voies pyramidales dévolues au contrôle moteur des membres supérieurs [3, 8]. En revanche, relativement peu d'études ont été conduites dans les myélopathies associées à une infection par le rétrovirus HTLV-1 [4, 9, 12]. Nous rapportons les résultats d'une telle étude dans 12 cas.

Patients et méthodes

Douze patients atteints de myélopathie progressive associée à une séropositivité vis-à-vis du rétrovirus HTLV-1 et suivis régulièrement à la consultation de neurologie ont fait l'objet de notre étude électrophysiologique (Tableau I). Tous avaient une paraparésie plus ou moins marquée, et 2 sur 12 seulement des signes d'atteinte pyramidale aux membres supérieurs. Aucun ne présentait de trouble sensitif ni d'autre signe neurologique orientant vers une atteinte plurifocale.

Tableau I. Temps de conduction centrale dans 12 cas de myélopathie HTLV-1.

N°	Date de l'examen	TCC cortex-C7 (ms) D/G	TCC cortex-L4 (ms) D/G
1	fév - 90	7,8/9,4	NF/21,6
2	avr - 89	10,1/13,6	NO/NO
3	jan - 89	10,8/11,6	NO/NO
	avr - 89	8,8/11,2	NO/NO
4	jan - 89	8,6/NF	NO/NF
5	mar - 89	7,8/10,4	14,8/16,4
6	déc - 89	12,8/15,6	NF/NF
7	déc - 89	5,6/7	NO/20,8
8	avr - 89	8,6/10,2	NO/NF
9	mar - 90	10,6/9,4	NF/NO
10	aoû - 90	7,2/6,5	NO/NO
11	sep - 90	14/11,6	NO/NO
12	oct - 90	11,4/7,8	N F/NO

Témoins (n = 20)

TCC Cortex-C7 = 7.16 + 1.3

TCC Cortex-L4 = 16.25 + 2

NF: Non fait, NO: Non obtenu.

Les stimulations magnétiques ont été pratiquées à l'aide d'un stimulateur Magstim 200 (Novametrix) doté d'un anneau de stimulation circulaire de diamètre 9 cm, et délivrant des champs magnétiques d'une intensité maximale de 1,5 tesla pendant 0,2 à 1 ms. Une à 5 stimulations ont été délivrées à l'intensité minimum pour obtenir une réponse évoquée motrice maximum, soit entre 65 % et 100 % de 1,5 tesla, sur les sites suivants : 1) vertex, 2) en regard de l'apophyse épineuse de C7 et 3) en regard de L4. Le recueil était effectué aux membres supérieurs dans le muscle adducteur du V (AD), et aux

membres inférieurs dans le muscle jambier antérieur (JA) chez les patients au repos strict (aucune facilitation n'a été utilisée). Seule la latence la plus courte a été prise en compte. Une réponse évoquée motrice a été considérée comme non obtenue après au moins 5 stimulations à intensité maximum sur le site choisi. Lorsque les réponses évoquées motrices étaient obtenues après stimulation corticale et rachidienne pour un même muscle récepteur, le temps de conduction central (TCC) a été calculé par simple soustraction du temps de conduction rachis-muscle récepteur.

Les résultats ont été comparés à ceux obtenus dans des séries de sujets témoins sains du laboratoire et déjà publiées. La limite supérieure choisie pour le TCC cortex-C7 a été de 8,2 ms, et pour le TCC cortex-L4 de 18,4 ms. Pour le groupe des patients étudiés, les résultats ont été analysés dans 3 sous-groupes choisis en fonction du degré d'invalidité: 1 (marche possible sans canne), 2 (marche avec 1 ou 2 cannes), 3 (grabataire). Dans ces sous-groupes, les résultats des TCC cortex-C7 et TCC cortex-L4 ont été comparés à ceux obtenus par l'IRM (Tableau II).

Tableau II. Corrélations entre degré d'invalidité motrice, TCC et anomalies IRM dans 12 cas de myélopathie HTLV-1.

Degré d'invalidité motrice	Nombre de cas	TCC cortex-C7 D/G	TCC cortex-L4 D/G	Anomalies IRM sur les voies pyramidales D/G
1	2	N/An	N/N	An-/-
(Marche possible sans canne)	1			
		N/N	NO/An	N
2	4	N/An	NF/An	N
(Marche avec 1 ou 2 cannes)		An/NF	NO/NF	An -/-
		An/An	NO/NF	N
		An/An	NF/NO	An-/+
3	6	An/An	NO/NO	An-/+
(Grabataire)		An/An	NO/NO	An-/-
		An/An	NF/NF	An +/+
		N/N	NO/NO	N
		An/An	NO/NO	N
		An/N	NF/NO	An +/+

Résultats

Il s'agissait de 8 femmes et 3 hommes âgés de 34 à 69 ans (âge-moyen 45,7 ans). Huit étaient originaires des Antilles, 3 d'Afrique et 1 d'Europe continentale. Les valeurs obtenues des TCC sont récapitulées dans le Tableau I. Aux membres inférieurs, l'étude des PEM a été impossible dans 1 cas (cas 8) en raison d'une hypertonie pyramidale trop marquée. Dans les 11 autres cas, il a été possible d'étudier les réponses de façon bilatérale dans 5 cas et de façon unilatérale dans 6: aucune réponse n'a pu être obtenue dans le JA après stimulation corticale dans 8 cas sur 11 (dont 4 fois de façon bilatérale). Dans un cas (cas 5) les réponses obtenues des deux côtés ont permis l'étude des TCC qui étaient normaux. Enfin dans 2 cas le TCC cortex-L4 était franchement allongé de façon unilatérale.

Au total, les réponses étaient anormales de façon uni ou bilatérale dans 10 cas sur 11. Aux membres supérieurs l'étude des PEM a pu être conduite dans tous les cas des 2 côtés sauf 1 cas unilatéralement. Les TCC cortex-C7 ainsi mesurés étaient allongés de façon significative dans 10 cas sur 12, dont 6 fois bilatéralement. Un seul patient (cas 3) a été examiné 2 fois à 9 mois d'intervalle: les résultats ne différaient pas de façon significative.

L'étude des corrélations entre le degré d'invalidité fonctionnelle d'origine motrice et les TCC (Tableau II) a montré une bonne concordance entre l'absence ou l'allongement du TCC et l'incapacité motrice: ainsi dans le groupe 3 (patients grabataires) les TCC cortex-L4 étaient non mesurables dans 5 cas sur 5, dont 5 fois des 2 côtés, et les TCC cortex-C7 étaient allongés dans 5 cas sur 6, dont 4 fois des 2 côtés.

Commentaires

Il est généralement admis que l'étude des TCC permet une bonne évaluation électrophysiologique de la conduction sur les voies motrices centrales. Il n'est donc pas surprenant d'observer des allongements significatifs de latence dans des maladies comportant une atteinte motrice pyramidale [5]. Dans les myélopathies associées à la présence d'une infection par HTLV-1, le syndrome clinique est dominé par une paraparésie progressive: des allongements significatifs du TCC cortex-L4 ont donc été rapportés fort logiquement par Hugon *et al.* [4] dans 1 cas, et par Tomita *et al.* [9] dans 8 cas. Waddy *et al.* [12] ont étudié ce même TCC dans 3 cas de myélopathie HTLV-1 : 2 fois il n'était pas mesurable et il était allongé dans le dernier cas. Nos résultats sont concordants avec ces données et montrent en outre une bonne corrélation avec le degré d'invalidité fonctionnelle. L'absence de réponse après stimulation corticale nous semble dans ces cas traduire une dispersion temporelle majeure des volées descendantes produites par la stimulation corticale, empêchant la dépolarisation des motoneurones spinaux [5].

En revanche, la constatation d'anomalies des TCC cortex-C7 dans 10 sur 12 de nos cas est beaucoup plus surprenante, en raison de l'absence ou de la discrétion des signes d'atteinte motrice pyramidale aux membres supérieurs. Elle a aussi été constatée par d'autres auteurs: Hugon et al. [4] l'ont trouvé dans 2 cas sur 3 de paraplégie spastique tropicale dont un avait une séropositivité vis-à-vis de l'HTLV-l . Waddy et al. [12] l'ont constatée dans 4 cas sur 7 de myélopathie HTLV-1, dont 2 fois de façon bilatérale. En revanche, Tomita et al. [9] ont montré des allongements modérés dans 8 cas mais qu'ils considèrent comme non significatifs. Ces anomalies des TCC cortex-C7 sont beaucoup moins fréquentes dans les paraparésies spastiques héréditaires [3,8]. Dans les paraplégies associées à l'HTLV-1, elles s'inscrivent en faveur d'une diffusion des lésions, donc d'une encéphamomyélopathie. Celle-ci paraît confirmée dans nos cas par les altérations des PEV (2 cas), des PEA (9 cas) et surtout des PES (9 cas), ainsi que par l'existence fréquente d'hypersignaux dans la substance blanche centrale en IRM qui a souvent été signalée antérieurement [10]. En outre, il existait une bonne corrélation entre les altérations des TCC cortex-C7 et la présence d'hypersignaux en IRM dans 7 cas sur 12, dont 4 sur 7 au voisinage des voies pyramidales.

Conclusion

L'étude des PEM dans les myélopathies HTLV- I est une très bonne méthode pour l'appréciation de l'atteinte motrice pyramidale aux membres inférieurs et pour la mise en évidence de lésions plus diffuses puisque l'atteinte asymptomatique des voies motrices pyramidales destinées aux membres supérieurs y semble fréquente.

- Amassian V.E., Quirck G.J., Stewart M. (1987). Magnetic coil versus electrical stimulation of monkey motor cortex. *J Phys*; 394: 119.
- 2. Barker A.T., Jalinous R., Freeston I.L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet*: 1:1106-1107.
- 3. Claus D., Waddy H.M., Harding A.E., Murray N.M.F., Thomas P.K. (1990). Hereditary motor and sensory neuropathies and hereditary spastic paraplegia: a magnetic stimulation study. *Ann Neurol*; 28:43-49
- 4. Hugon J., Giordano C., Dumas M., Denis F., Vallat J.M., Barin F., Hinzelin R., Sonan T. (1989). Evoked motor potentials in patients with tropical spastic paraplegia. In: Roman G., Osame M., Vernant J.C., eds. *HTLV-1 and the nervous system*. Alan R Liss, Inc., New York, pp. 233-238.
- Maertens D.E., Noordhout A., Rothwell J.C., Day B.L., Thompson P.D., Delwaide P.J., Marsden C.D. (1989). La stimulation percutanée électrique et magnétique du cortex moteur chez l'homme. Rev Neurol; 145: 1-15
- 6. Merton P.A., Morton H.B. (1980). Stimulations of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*; 285:227.
- 7. Mills K.R., Murray N.M.F. (1986). Electrical stimulation over the human vertebral column: which neural elements are excited? *Electroenceph Clin Neurophysiol*; 63: 582-589.
- 8. Pelosi L., Lanzillo B., Perretti A., Santoro L., Blumhardt L., Caruso G. (1991). Motor and somatosensory evoked potentials in hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 54: 1009-1012.
- 9. Tomita I., Motomura M., Nagasato K., Shibayama K., Tsujihata M., Nagataki S. (1989). Central motor conduction time (CCT) in patients with human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy (HAM). In: *HTLV-1 and the nervous system*. Alan R. Liss, Inc New York, pp. 239-244.
- Tournier-Lasserve E., Gout O., Gessain A., Iba-Izen M.T., Lyon-Caen O., Lhermitte F., De-The G. (1987). Spastic paraparesis associated with HTLV- 1 antibodies and brain abnormalities on nuclear magnetic resonance imaging. *Lancet*; 2: 49-50.
- 11. Vernant J.C., Maurs L., Gessain A., Barin F., Gout O., Delaporte J.M., Sanhadji K., Buisson G., De The G. (1987). Endemic tropical spastic paraparesis associated with human T-lymphotropic virus type 1. A clinical and seroepidemiological study of 25 cases. *Ann Neurol*; 21: 123-130.
- 12. Waddy H., Claus D., Murray N.M.F., Rudge P. (1990). Central motor conduction studies in tropical spastic paraparesis (TSP). *Electroenceph Clin Neurophysiol*; 75 1: S159-S160.

Imagerie en résonance magnétique et complications neurologiques dans un cas africain de leucémie ATL

J.L. DUMAS*, J.M. VISY**, P. BRUGIERES***, F. LHOTE*, P. VASSEL*, J. AMOUROUX*, L. GUILLEVIN*, A. GASTON*

- * Hôpital Avicenne, Bobigny, France.
- ** Hôpital Lariboisière, Paris, France.
- *** Hôpital Henri-Mondor, Créteil, France.

Le virus HTLV-1 (human T-cell lymphotropic virus-1) fut reconnu comme l'agent étiologique de la leucémie T de l'adulte (leucémie ATL) par l'équipe de Gallo en 1981. Ce virus est également associé à une forme chronique de myélopathie spastique tropicale [8] actuellement désignée sous le terme HAM-TSP (HTLV-1 associated myelopathy tropical spastic paraparesis). Les cas d'association d'une leucémie ATL et d'une paraparésie spastique tropicale sont exceptionnels [2]. Les zones endémiques de leucémie ATL couvrent essentiellement le sud-ouest de l'archipel japonais et les Caraïbes. Les cas africains sont encore réputés rares [13]. Dans les régions endémiques l'incidence de la leucémie ATL est de 1 à 2 cas par an pour 100 000 habitants [13]. Le tableau clinique est constitué d'adénopathies, d'une hépato-splénomégalie, de lésions cutanées et d'atteinte pulmonaire [13]. L'infiltration lymphomateuse du système nerveux et l'hypercalcémie sont les principales causes de complications neurologiques de cette leucémie [10]. Ces complications neurologiques de la leucémie ATL surviennent dans 25 % à 41 % des cas selon les auteurs [10] et doivent être clairement distinguées des myélopathies tropicales associées au virus HTLV-1. Leurs aspects radiologiques n'ont été que rarement décrits.

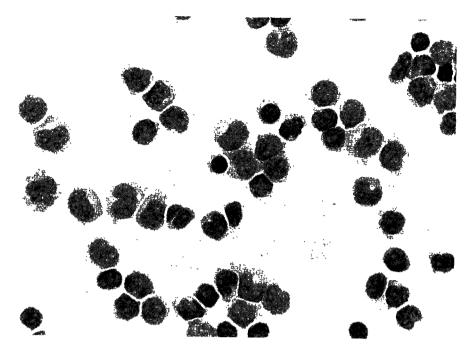


Figure 1. Cytologie du liquide céphalo-rachidien. Nombreux lymphocytes T tumoraux à noyaux circonvolutés.



Figure 2. Coupe sagittale dorsolombaire pondérée T1 après injection intra-veineuse de Gadolinium. Prise de contraste pathologique piemérienne au niveau du cône médullaire terminal.

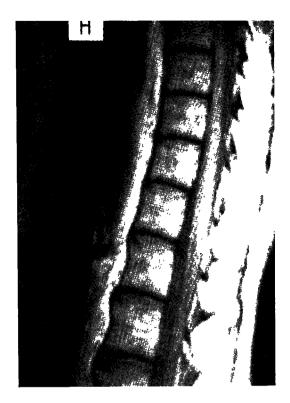


Figure 3. Coupe sagittale pondérée T1 après injection de Gadolinium 2 mois après traitement. Aspect normal du cône médullaire.

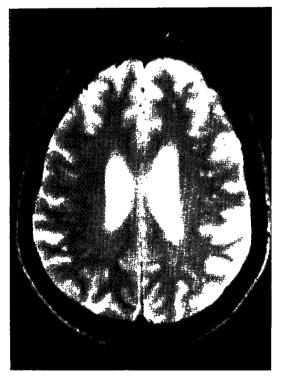


Figure 4. Coupe axiale pondérée T2 de l'encéphale. Hypersignaux punctiformes de la substance blanche souscorticale des lobes frontaux et pariétaux.

Nous rapportons les résultats de l'exploration en imagerie par résonance magnétique (IRM) d'une localisation lymphomateuse méningo-radiculaire lombaire d'une leucémie ATL chez une patiente africaine. Des lésions du système nerveux central supposées être en rapport avec l'infection HTLV-1 sont associées. A notre connaissance, de tels faits n'ont pas été encore décrits dans la littérature.

Observation

La patiente ivoirienne, âgée de 21 ans, avait présenté un tableau progressif et isolé de méningoradiculopathie des membres inférieurs. La symptomatologie clinique regroupait des douleurs radiculaires, un déficit moteur proximal avec abolition des réflexes ostéotendineux. L'examen du liquide céphalo-rachidien (LCR) révélait une hyperlymphocytose (350 éléments/ml) et une hyperprotéinorachie (2,2 g/l). L'examen cytologique du LCR révélait 95 % de cellules de type ATL à noyau circonvoluté (Figure 1). La sérologie HTLV-1 était positive dans le sang et le LCR. Les lymphocytes du LCR et du sang étaient positifs pour les marqueurs de surface CD4 à 97% et négatifs aux marqueurs CD8. L'étude histologique d'adénopathies cervicales confirmait un lymphome T en rapport avec le virus HTLV-1. La calcémie était normale. La sérologie HIV était négative.

A ce stade diagnostique un premier examen IRM dorso-lombaire fut pratiqué (1,5 Tesla). L'exploration comprenait des coupes sagittales du rachis dorso-lombaire en séquences pondérées T1 sans et avec injection intraveineuse de Gadolinium et en séquences pondérées T2. Des coupes axiales centrées sur le cône médullaire terminal furent réalisées après injection de Gadolinium. Une IRM encéphalique fut pratiquée avec en particulier des séquences axiales et coronales pondérées en T2.

L'IRM dorso-lombaire a mis en évidence une prise de contraste pie-mérienne au niveau du cône médullaire terminal avec extension à la partie proximale des racines lombo-sacrées (Figure 2). Un mois après une polychimiothérapie générale associée à une chimiothérapie intrathécale, la patiente présentait une amélioration de sa symptomatologie fonctionnelle. L'examen IRM de contrôle pratiqué deux mois après la mise en route du traitement révélait l'absence de fixation pathologique de Gadolinium (Figure 3). Par ailleurs, l'IRM de la moelle dorsale était normale. L'IRM encéphalique détectait de nombreux hypersignaux punctiformes sur les séquences pondérées en T2 dans la substance blanche sous-corticale des lobes frontaux et pariétaux (Figure 4). Il n'y avait pas de prise de contraste pathologique du parenchyme cérébral et des méninges [3].

La patiente décédait brutalement 4 mois après la chimiothérapie, l'examen anatomopathologique n'a pas été réalisé.

Discussion

Habituellement, les complications neurologiques de la leucémie ATL surviennent au cours de la progression systémique de la maladie et ne représentent pas un mode de révélation de celle-ci [11]. Les atteintes du système nerveux central sont plus fréquentes dans les formes lymphomateuses de cette leucémie. La moyenne de survie des leucémies ATL est inférieure à 1 an, elle est de 6 mois dans les cas d'atteinte du SNC. Dans cette obser-

vation, l'IRM met directement en évidence l'infiltration lepto-méningée par les cellules tumorales et permet de détecter une atteinte infra-clinique encéphalique.

Tara et al. ont rapporté 7 cas d'examens neuropathologiques dans des cas de leucémie ATL [10]; une infiltration lepto-méningée cérébrale était présente dans 4 cas. Parmi 99 patients présentant une leucémie ATL, Teshima et al. [11] ont rapporté 6 cas d'atteinte lepto-méningée. Le diagnostic était posé sur la présence de cellules ATL dans le LCR. C'était la forme la plus fréquente d'atteinte du système nerveux. Cependant, des confirmations anato-mopathologiques ou radiologiques ne purent être obtenues. Dans 2 cas, une atteinte médulaire était cliniquement suspectée. Chez 2 autres patients, la régression après chimiothérapie d'une masse tumorale cérébrale fut documentée par un examen neuroradiologique.

Dans notre cas, ces lésions du cône médullaire terminal et des racines de la queue de cheval, complètement résolutives après chimiothérapie, sont la traduction d'une infiltration lymphomateuse localisée aux leptoméninges lombaires.

Les anomalies encéphaliques détectées par l'IRM dans notre observation sont compatibles avec les résultats de nécropsies rapportés dans des cas de leucémie ATL avec complications neurologiques. Dans 5 cas de la série de Tara *et al.* [10] il existait un engainement péri-vasculaire cérébral par des cellules lymphoïdes. Des foyers de démyélinisation, de gliose, d'occlusion vasculaire étaient associés. Dans notre cas nous n'avons pas observé en IRM de masse tumorale intra-cérébrale, et ces hypersignaux punctiformes de la substance blanche peuvent objectiver une pathologie vasculaire focale. Une possible infiltration lymphomateuse péri-vasculaire pourrait expliquer ces anomalies. Nous soulignons que la patiente était jeune, sans facteur de risque cérébro-vasculaire.

Il est notable de remarquer que ces anomalies IRM encéphaliques sont similaires à celles rapportées dans des cas de paraparésie spastique tropicale. De nombreuses observations en IRM ont montré la possible association d'une leucoencéphalopathie aux paraparésies spastiques tropicales [4,5]. Dans quelques cas, ces lésions étaient réduites à quelques hypersignaux de la substance blanche sur les séquences pondérées en T2 [7,12]. Ces discrètes anomalies encéphaliques en IRM ont également été mises en évidence chez un patient présentant une infection HTLV-1 asymptomatique [6]. Dans un cas autopsique de myélopathie associée au virus HTLV-1 [1,9], une infiltration lymphomateuse périvasculaire cérébrale fut mise en évidence, suggérant qu'une vascularite peut être un facteur étiologique de ces lésions chez ces patients.

Nous suggérons que notre patiente présentait une atteinte discrète et asymptomatique encéphalique en rapport avec l'infection HTLV-1. Il est possible que les leucémies ATL et les myélopathies associées au virus HTLV-1 aient un processus physiopathologique commun concernant les lésions de la substance blanche encéphalique.

- Akizuki S., Nakazato O., Higuchi Y., et al. (1987). Necropsy findings in HTLV-1 associated myelopathy. Lancet; 1:156-157.
- Barthdomew C., Cleghorn F., Charles W., Ratan P., Hull B., Blattner W. (1989). Adult T-cell leukemia/lymphoma and tropical spastic parapesis in Trinidad and Tobago. In: Roman G.C., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system*. New York: Alan R. Liss, Inc.: 83-90
- 3. Dumas J.L., Visy J.M., Lhote F., et al. (1992). MRI and neurological complications of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Journal of Computer Assisted Tomography*; 16: 820-823.

- 4. Hara Y., Takahaslli M., Ueno S., Yoshikawa H., Yorifuji S., Tarvi S. (1988). MR imaging of the brain in myelopathy associated with human T-cell lymphotropic virus type 1. *JCAT*; 12:750-754.
- 5. Kira J., Minato S., Itoyama Y., Goto I., Kato M., Hasuo K. (1988). Leukoencephalopathy in HTLV-1-associated myelopathy: MRI and EEG data. *J Neurol Sci*; 87:221-232.
- Mattson DH., MacFarlin D., Mora C., Zaninovic V. (1987). Central-nervous-system lesions detected by magnetic resonance imaging in an HTLV-1 antibody positive symptomless individual. *Lancet*; 2:49.
- 7. Newton M., Miller D., Rudge P., et al. (1987). Antibody to human T-lymphotropic virus type 1 in West-Indian-born UK residents with spastic paraparesis. *Lancet*; 1:415-416.
- 8. Roman G.C., Osame M. (1988). Identity of HTLV-1-associated tropical spastic paraparesis and HTLV-1-associated myelopathy. *Lancet*; 1:651.
- 9. Roman G.C., Vernant J.C., Osame M., Takatsuki K. (1989), eds. HTLV-1 and the nervous system. New York: Alan R. Liss, Inc.
- 10. Tara M., Tokunaga M., Osame M., Nina K. (1989). Neurological complications of adult T-cell leukemial/lymphoma. In: Roman G.C., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system*. New York: Alan R. Liss, Inc: 73-82.
- 11. Teshima T., Akashi K., Shibuya T., et al. (1990). Central nervous system involvement in adult T-Cell leukemia/lymphoma. Cancer; 65:327-332.
- 12. Tournier-Lasserve E., Gout O., Gessain A., et al. (1987). HTLV-1, brain abnormalities on magnetic resonance imaging, and relation with multiple sclerosis. Lancet; 2:49-50.
- 13. Tuillez M. (1989). Adult T-cell leukemial/lymphoma in Africa and the Caribbean. In: Roman G.C., Vernant J.C., Osame M., eds. *HTLV-1 and the nervous system*. New York: Alan R. Liss, Inc: 65-71.

Absence d'alvéolite lymphocytaire chez les malades atteints de sclérose en plaques

L.J. COUDERC*, G. SAID**, J.L. TRUELLE*, D. ISRAEL-BIET***, B. EPARDEAU*, I. CAUBARRERE

- * Hôpital Foch, Suresnes, France.
- ** Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France.
- *** Hôpital Laennec, Paris, France.

La constatation d'une alvéolite lymphocytaire infraclinique chez plus de 80 % des malades séropositifs HTLV-1 atteints de myélopathie-associée-au virus HTLV-1 a suggéré à Poser *et al.* [2] d'inclure l'alvéolite lymphocytaire parmi les critères diagnostiques entre sclérose en plaques et myélopathie associée au HTLV-1.

Notre étude a pour but de déterminer l'existence d'une alvéolite lymphocytaire chez des malades atteints de sclérose en plaques.

Patients et méthodes

Patients

Nous avons étudié six malades (cinq caucasiens, un noir; trois hommes et trois femmes ; âgés de 31 à 50 ans). Aucun malade n'avait été transfusé. Aucun n'était toxicomane. Tous étaient hétérosexuels.

Les six malades avaient une sclérose en plaques depuis 2 à 20 ans selon les critères de Poser et al. [1]. Aucun malade n'avait présenté de paraplégie. Cinq étaient en rémission

lors de l'étude. La malade n°6, originaire de Guyane française, avait eu une poussée un mois auparavant, régressive sous corticothérapie. Les six malades étaient séronégatifs en Elisa et en *Western blot* vis-à-vis du VIH et du HTLV-1.

Méthodes

Aucun malade n'avait de symptomatologie pulmonaire. Les radiographies thoraciques étaient normales. Un consentement avait été obtenu de chaque malade avant la réalisation du lavage alvéolaire, réalisé selon les techniques usuelles (après anesthésie locale à la xylocaïne à 2 %, instillation par fibroscopie de 200 ml de sérum physiologique stérile par aliquots de 50 ml dans la bronche lobaire moyenne ; liquide recueilli par aspiration douce dans des flacons siliconées stériles) [3].

Résultats

Le nombre absolu et relatif des diverses populations cellulaires alvéolaires recueillies par lavage alvéolaire était normal pour les malades. Aucun n'avait d'alvéolite lymphocytaire.

Discussion

Notre travail montre l'absence d'alvéolite lymphocytaire chez les malades atteints de sclérose en plaques. Ces résultats contrastent avec la fréquence de l'alvéolite lymphocytaire observée lors de la myélopathie associée au virus HTLV-1. La recherche d'une alvéolite lymphocytaire pourrait aider au diagnostic différentiel entre sclérose en plaques et myélopathie associée au virus HTLV-1.

- 1. Poser C.M., Paty D. W, Scheinberg L, Mc Donald W.I, Davis F.A, Ebers G.C., *et al.* (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann Neurol*; 13: 227-231.
- 2. Poser C.M., Roman G.C., Vernant J.C. (1990). Multiple sclerosis or HTLV-1 myelitis? *Neurology*; 40:1020-1022.
- 3. Couderc L.J., Caubarrere I., Venet A., Magdeleine J., Jouannelle A., Danon F., *et al.* (1988). Bronchoalveolar lymphocytosis in patients with tropical spastic paraparesis associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1). *Ann Intern Med*; 109: 625-628.