

HTLV1, don de sang, don d'organes et assistance médicale à la procréation. Amphithéâtre Jacques-Monod–Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, F-75015 Paris, France

P. Ambroise-Thomas

© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France 2011

Le rétrovirus humain oncogène HTLV1 : épidémiologie descriptive et moléculaire, origine, évolution et aspects diagnostiques et maladies associées

A. Gessain

Cf. texte dans ce numéro

Aspects virologiques de l'infection par HTLV1 et nouveaux concepts thérapeutiques

R. Mahieux

Cf. texte dans ce numéro

Co-infections HTLV1/*Stongyloides stercoralis*

J.-F. Pays

Cf. texte dans ce numéro

Méthodes de prévention de la transmission du virus HTLV chez les donneurs de sang en France et à l'étranger

P. Gallian

Biologiste responsable du laboratoire de qualification biologique du don (QBD) de l'EFS Alpes Méditerranée, référent national QBD direction médicale EFS siège, Saint-Denis, France

P. Ambroise-Thomas (✉)

Société de pathologie exotique, 20, rue Ernest-Renan,
F-75015 Paris, France
e-mail : socpatex@pasteur.fr

En France, le dépistage des virus HTLV1 et 2 en transfusion sanguine a été mis en œuvre en 1991. La recherche des anticorps dirigés contre ces virus est réglementaire et systématique lors de chaque don. Les tests utilisés par les 17 laboratoires de qualification biologique du don (QBD) de l'EFS sont des tests immunoenzymologiques qui doivent répondre à des impératifs transfusionnels. Ces tests doivent être sensibles pour permettre de mettre en évidence le plus précocement possible les anticorps dirigés contre le virus tout en étant suffisamment spécifiques pour ne pas détruire à tort des produits dont les dons présenteraient une réaction non spécifique vis-à-vis de ces agents infectieux. Par ailleurs, compte tenu des volumes d'activité des laboratoires QBD, ces tests doivent être adaptables sur des automates à hautes cadences. Un algorithme spécifique décrit les modalités de dépistage pour tous les laboratoires de l'EFS ainsi que, en cas d'échantillon positif, les modalités de réalisation des analyses complémentaires permettant l'information des donneurs. Une difficulté diagnostique demeure dès lors que l'on veut rechercher en cas de séroconversion la présence directe du virus dans un échantillon de plasma du don précédent conservé à -196°C . Les politiques de dépistage des virus HTLV dans le cadre de la prévention transfusionnelle sont très différentes à travers le monde. Certains pays en zone d'endémie pratiquent un dépistage systématique (ex. : le Japon), d'autres réalisent un dépistage ciblé dont les critères varient : nouveaux donneurs et/ou originaires de zone d'endémie (Danemark) et/ou au moins une fois tous les trois ans (Finlande). Enfin, la majorité des pays ne réalisent pas la recherche de ces virus, parmi ceux-ci, de nombreux pays européens (ex. : Allemagne, Autriche, Suisse, Italie, Espagne) qui réalisent la déleucocytation systématique des produits sanguins. On a même pu observer en Norvège la mise en œuvre du test pour les nouveaux donneurs supprimée en 2007 en absence de bénéfice.

Face à cette hétérogénéité des pratiques de dépistage et compte tenu que la déleucocytation des produits sanguins est systématique depuis 1998 en France, la pertinence de maintenir ce test en transfusion sanguine a été posée. La décision de supprimer la recherche des virus HTLV1 et 2

en transfusion sanguine pourrait être aidée, soit par la démonstration de l'efficacité des procédés de déleucocytation prenant en compte le risque d'infectiosité par les leucocytes résiduels transfusés, soit par l'introduction de procédés d'inactivation des pathogènes. Ces procédés sont actuellement validés pour les produits plaquettaires et plasmatiques.

Épidémiologie de l'HTLV chez les donneurs de sang entre mi-1991 à 2009

J. Pillonel

Département des maladies infectieuses, Institut national de veille sanitaire, 12, rue du Val d'Osne, F-94415 Saint-Maurice cedex, France

Le dépistage des anticorps anti-HTLV1/2 sur chaque don de sang est obligatoire depuis janvier 1989 dans les départements d'outre-mer situés en zone d'endémie (Antilles, Guyane). En métropole, ce dépistage a été recommandé, à partir de mai 1989, pour tous les donneurs de sang originaires des zones d'endémie (Antilles, Guyane et Afrique subsaharienne) et est devenu obligatoire sur l'ensemble des dons à partir de juillet 1991.

Sur les 51 millions de dons collectés entre juillet 1991 et décembre 2009, 1 204 ont été confirmés positifs pour l'HTLV, 1 184 étaient HTLV1 (98,3 %), 19 étaient HTLV2 (1,6 %) et un don était co-infecté HTLV1 et 2.

Prévalence et incidence de l'HTLV chez les donneurs de sang

En France métropolitaine, la prévalence de l'HTLV chez les nouveaux donneurs de sang est faible : autour de 0,5 pour 10 000 nouveaux donneurs. L'incidence est encore plus faible : calculée chez les donneurs réguliers, elle est estimée à environ 0,1 pour 100 000 donneurs-années. Des disparités régionales sont observées : la prévalence de l'HTLV est environ cinq fois plus élevée en Île-de-France que dans le reste de la France métropolitaine.

En Antilles–Guyane, la prévalence de l'HTLV est environ 70 fois plus élevée (35 pour 10 000 nouveaux donneurs) qu'en métropole. À la Réunion, la prévalence est deux fois plus élevée (1,3 pour 10 000 donneurs). L'ensemble des donneurs trouvés positifs pour l'HTLV dans les départements d'outre-mer était HTLV1.

Caractéristiques des donneurs de sang HTLV domiciliés en France métropolitaine

Parmi les 19 donneurs trouvés HTLV2 entre 1991 et 2009, six étaient originaires du Vietnam, cinq avaient eu des part-

naires originaires d'Afrique subsaharienne, deux étaient des anciens usagers de drogues, deux étaient originaires d'Afrique subsaharienne, un du Mexique et un contaminé par allaitement (mère UDIV) et pour deux, aucun facteur de risque n'a été retrouvé. La co-infection HTLV1 et 2 a été observée chez un donneur originaire des Antilles.

Parmi les 550 donneurs HTLV1 domiciliés en France métropolitaine, la moitié était originaire de zone d'endémie (34 % d'Antilles–Guyane, 11 % d'Afrique subsaharienne, 2 % d'Iran, 2 % d'Amérique du Sud et 0,5 % du Japon).

Sur les 245 donneurs HTLV1 originaires de France métropolitaine, 159 ont pu être interrogés sur leur facteur de risque. Parmi eux, 122 (77 %) ont eu un partenaire sexuel originaire de zones d'endémie ; principalement les Caraïbes.

Au total, 72 % (394/550) sont originaires ou ont eu un partenaire sexuel originaire de zone d'endémie, proportion stable au cours de la période.

Risque résiduel de transmission de l'HTLV par transfusion

Le risque de transmettre une infection HTLV liée à la fenêtre silencieuse est estimé à partir de l'incidence de l'HTLV et de la durée de cette fenêtre évaluée à 51 jours. Sur la période 2007–2009, ce risque a été estimé à 1 pour 6 millions de dons, risque très faible et de plus largement surestimé dans la mesure où, depuis le 1^{er} avril 1998, tous les produits sanguins labiles sont déleucocytés.

Assistance médicale à la procréation en contexte viral HTLV1

E. Dulioust¹, G. Joguet²

1. *Hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, F-75679 Paris cedex 14, France*

2. *Centre caribéen de médecine de la reproduction, CHU Pointe-à-Pitre, France*

L'Assistance médicale à la procréation (AMP) chez un couple dont l'un des membres est infecté par le HTLV1 n'a jusqu'à présent pas fait l'objet, en France, de recommandations spécifiques comme c'est le cas pour les virus VIH, VHC et VHB. Cela peut s'expliquer par la très faible prévalence de l'infection en France métropolitaine, mais le problème existe concrètement aux Antilles et en Guyane, régions de prévalence beaucoup plus élevée dans lesquelles un dépistage est effectué avant AMP. Actuellement, celle-ci est bloquée en cas de résultat positif. Les interrogations naissent du fait que le HTLV est transmissible par voie sexuelle, surtout dans le sens homme–femme, et que ce risque de transmission est lié à sa présence dans le tractus génital, et notamment le sperme.

Plusieurs questions se posent. Tout d'abord, et au premier plan, quels sont les risques liés à la manipulation, dans le cadre de l'AMP, du sperme et des spermatozoïdes d'un homme infecté, ainsi qu'à la ponction des follicules et la manipulation des ovocytes, chez une femme infectée ? Les précautions mises en place vis-à-vis des virus VIH, VHC et VHB sont-elles adaptées et suffisantes ?

Le HTLV est transmis par l'intermédiaire de cellules infectées, principalement des lymphocytes CD4. Le potentiel infectieux des virions libres, présents en très faible quantité, est hypothétique. Or, en AMP, les techniques débutent toujours par des étapes de récupération/sélection/lavages des gamètes, avant resuspension dans un milieu de survie. Ainsi, des spermatozoïdes sont extraits du sperme par centrifugation sur un gradient de densité, puis lavés avant leur utilisation en insémination ou fécondation in vitro. Les ovocytes, aspirés avec le liquide folliculaire, auquel se mêle inévitablement une quantité variable de sang, sont eux aussi lavés avant d'être placés en milieu de fécondation. Ces procédures, renforcées en cas de contexte viral connu, permettent d'éliminer les leucocytes et les éventuelles particules virales. Leur efficacité dans le cas d'infection par VIH ou VHC a été confirmée par de nombreuses équipes. L'ensemble des techniques de l'AMP, conservation des embryons comprise, est réalisé dans des locaux et équipements dédiés aux situations à risque viral connu. Des procédures de décontamination sont appliquées aux équipements après chaque patient. Au total, ces précautions semblent adaptées au contrôle du risque de transmission ou dissémination du HTLV. Une vérification par PCR de l'absence de virus dans les gamètes ou leur milieu de suspension ne paraît pas utile. Rappelons pour le VIH, elle n'est faite qu'en cas de charge virale séminale détectable et qu'elle n'est plus faite pour le VHC.

Autre question : si le risque de transmission du HTLV lors de l'AMP est infime, est-il légitime de proposer l'AMP comme alternative sûre à la conception naturelle, associée à la protection des rapports sexuels, surtout si c'est l'homme qui est infecté, puisque cela éviterait l'infection de la femme et donc le risque de transmission à l'enfant par l'allaitement ?

Pour évaluer le bénéfice d'une telle mesure, il faudrait disposer d'une estimation de la fréquence des contaminations sexuelles. Plus généralement, il serait également intéressant de savoir si, comme pour le VIH ou le VHC, certains facteurs tels que d'autres infections génitales, bactériennes ou virales, ou la présence de lésions génitales sont associés à un risque accru de transmission sexuelle. Ces notions pourraient ouvrir la voie à un conseil préconceptionnel, avant le recours à l'AMP.

Enfin, en cas d'AMP, et de même que pour l'infection à VIH ou les hépatites, il serait utile de préciser quels éléments de bilan et de suivi de l'infection à HTLV devraient être considérés avant et pendant la prise en charge. La nécessité

d'une protection des rapports sexuels pendant le processus d'AMP est aussi à discuter.

Dépistage ciblé HTLV1 des couples demandant une AMP

S. Epelboin

Cf. texte dans ce numéro

Prise en charge en assistance médicale à la procréation d'un patient infecté par HTLV1

C. Pasquier¹, L. Bujan²

Cf. texte dans ce numéro

Les limites du principe de précaution : bénéfice/risque du dépistage d'HTLV1 avant prélèvement d'organes et de tissus

C. Antoine

Service de néphrologie, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, F-75010 Paris, France

La notion de bénéfice/risque du dépistage HTLV1 chez les donneurs d'organes repose sur un équilibre délicat entre le risque potentiel de transmission d'un agent pathogène et le bénéfice de la greffe.

Le contexte est celui de la pénurie d'organes, avec le risque de décès en liste d'attente pour les receveurs d'organes vitaux (10,2, 7,2 et 10,3 % de décès et de sorties pour aggravation de la maladie avant greffe sur la liste d'attente de cœur, poumons et foie respectivement en 2009), de délais d'attente prolongés, en particulier pour la greffe rénale (médiane d'attente de 20 mois en 2009) et un impact négatif de ces délais sur les résultats de la greffe.

Avant d'entreprendre des tests systématiques pour un agent pathogène parmi la population des donneurs d'organes et d'exclure de la procédure certains donneurs, il est important :

- de définir avec certitude le risque d'être porteur de l'infection chez le donneur ;
- de définir le risque de transmission de l'HTV1 par l'organe greffé ;
- de définir le risque pour le receveur de développer une leucémie ou une myélopathie HTLV1 induite ;
- et enfin de définir la contribution d'une infection HTLV1 à la morbidité après transplantation d'organe, estimée en fonction de la phase de latence de la maladie et de

l'existence ou non d'un traitement symptomatique ou curatif de la maladie.

La séroprévalence de l'HTLV1 parmi la population des donneurs d'organes oscille entre 0,027 et 0,067 % selon les données de la littérature et constitue donc une infection rare. Si la sensibilité et la spécificité des tests de dépistage sont reconnues, leur valeur prédictive positive est pauvre avec un taux de faux-positifs qui oscille entre 65 et 100 %. Seuls les tests en *western blot* peuvent alors confirmer la présence du virus HTLV1 chez le donneur, mais ces tests ne sont que rarement réalisés et pas disponibles dans l'urgence. Dès lors, les contraintes logistiques de temps (ischémie) et de performance des examens microbiologiques ne permettent pas de pouvoir caractériser le risque au moment de la greffe, et l'incidence vraie de l'infection dans la population des donneurs d'organes est vraisemblablement inférieure à celle calculée à partir des sérologies de dépistage.

La revue de la littérature retrouve plusieurs cas de séroconversion chez des receveurs de greffons HTLV1 sans expression de la maladie avec des reculs toutefois assez faibles, et cinq cas décrits de transmission compliquée d'une myélopathie HTLV1 à partir de deux donneurs, alors que presque tous les pays développés réalisant des greffes d'organes à partir de donneurs décédés n'excluent plus les donneurs HTLV1 du don.

En population standard, seulement 2 à 10 % des individus infectés développeront une pathologie de type leucémie-lymphome T de l'adulte liée à HTLV1 ou une neuropathie associée à HTLV1 (myélopathie chronique ou paraparésie spastique tropicale). La question du rôle de la surveillance immunitaire et de son altération du fait de l'immunosuppression a été posée et reste débattue. Le fait est que, dans la population des greffés porteurs de l'HTLV1, il n'y a pas d'augmentation de la prévalence de la maladie mais peut-être un raccourcissement de la phase de latence. À ce jour, la séropositivité pour l'HTLV1 ne représente en aucun cas une contre-indication à la greffe, y compris dans les pays à forte prévalence comme le Japon.

Le recours à des donneurs présentant une sérologie HTLV1 n'apparaît pas plus risqué que certaines stratégies

développées ces dernières années comme l'utilisation de greffons dits à critères élargis, la greffe en domino, le prélèvement de greffons hépatiques et rénaux sur des donneurs de plus en plus âgés, augmentant proportionnellement le risque de transmission d'une néoplasie ou encore la mise en place depuis peu en France de protocoles dérogatoires en vue de greffer des organes prélevés chez des sujets HCV positifs ou porteurs de l'anticorps anti-HBc associés ou non à l'anti-HBs. Au vu du taux élevé de faux-positifs des sérologies faites en urgence, d'une infectiosité réputée peu importante et du nombre de cas encore plus rares de complications morbides, la balance bénéfique/risque pour les patients en attente de greffe penche en faveur de l'utilisation de ces greffons, ce qui est d'ailleurs le cas dans de nombreux pays.

La confirmation en *western blot* de manière rétroactive chez tout donneur présentant une sérologie positive est essentielle pour connaître le taux de faux-positifs en France, probablement aussi élevé et comparable que dans les données de la littérature. Dans le cadre d'une harmonisation des politiques européennes, le recours à des greffons prélevés sur des sujets séropositifs pour l'HTLV1 est actuellement discuté en France. En cas d'évolution positive de notre réglementation, une évaluation régulière des résultats est souhaitable pour évaluer les conséquences pour les patients et alimenter le contenu de l'information. L'utilisation de tels greffons à risque infectieux même très faible ne peut se concevoir sans une information préalable du patient.

L'information au patient est un exercice difficile et il est important pour le malade qu'il puisse accéder à la connaissance des conditions de réalisation de sa greffe. La formalisation de cette information soulève beaucoup d'autres interrogations : pourquoi ? Quand ? Où ? Qui ? Quoi ? Et comment ? Le risque réel n'est pas connu au moment de l'information initiale ni au moment de la greffe, mais ces questions sont l'essence même du principe éthique du consentement éclairé et font partie intégrante de la préparation à la greffe qui reste, même aujourd'hui, une épreuve difficile et risquée pour les patients.