



Ecole nationale Vétérinaire
d'Alfort

MASTER 2^{ème} ANNEE

Santé publique Paris Sud-Saclay et Santé UPEC

Dominante

**SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE DES
MALADIES HUMAINES ET ANIMALES**

RAPPORT DE STAGE

**TITRE : prévalence et mode de transmission du HTLV-1 chez des
enfants vivant au Sud-Est du GABON**

Présenté par

Thierry Audrey Gaël TSOUMBOU

Réalisé sous la direction de : Dr Augustin MOUINGA-ONDEME

Organisme et pays : CIRMF GABON

Période du stage : 02 janvier 2019 au 20 juin 2019

Date de soutenance : 27 juin 2019

Année universitaire 2018-2019

REMERCIEMENTS

Je remercie le Seigneur DIEU TOUT PUISSANT qui ne cesse de me combler de ses grâces

A mes Ancêtres qui ont donné naissance à une famille au grand cœur et d'y avoir su instaurer un climat de paix et de solidarité.

A mon Père Maurice TSOUMBOU qui a œuvré pour l'harmonie de cette si grande famille

A mes Mères POPO Yvonne, KOMBO Julienne pour le soutien sans cesse renouvelé

A mon épouse, qui m'a toujours soutenu et qui m'accompagne dans ma vie et ma carrière

A mes filles pour tout l'amour et les sourires qu'elles m'offrent

AU CIRMF à travers son Directeur Général, le Médecin Colonel Jean Sylvain KOUMBA, pour l'apport technique et financier dans la réalisation de ce travail

Au Docteur Augustin MOUINGA ONDEME, qui malgré ses multiples occupations a accepté avec spontanéité d'encadrer ce travail.

Au Docteur NGOUBANGOYE, chef de service du CDP, merci pour votre disponibilité.

Table des matières

I.	INTRODUCTION.....	1
II.	Partie I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE	2
II.1	HISTORIQUE.....	3
II.2	LA DIVERSITÉ GÉNÉTIQUE DES HTLV ET LEURS HOMOLOGUES SIMIENS	4
II.3	BIOLOGIE DES HTLV	6
II.3.1	STRUCTURE	6
II.3.2	ORGANISATION GÉNOMIQUE ET SYNTHÈSE DES PROTÉINES VIRALES.....	6
II.4	ÉPIDÉMIOLOGIE DES HTLV.....	8
II.4.1	Le HTLV-1	8
II.4.2	Le HTLV-2	10
II.4.3	LES VIRUS HTLV-3 ET HTLV-4.....	11
II.4.4	LA TRANSMISSION DES VIRUS HTLV.....	11
II.5	LES PATHOLOGIES ASSOCIÉES AUX INFECTIONS PAR LES VIRUS HTLV	12
II.6	DIAGNOSTICS ET TRAITEMENT DES INFECTIONS PAR LES HTLV	12
II.6.1	DIAGNOSTICS	12
II.6.2	TRAITEMENT	13
II.6.3	PRÉVENTION.....	13
III.	PARTIE II : PROTOCOLE EXPÉRIMENTALE.....	14
III.1	MATÉRIEL ET MÉTHODE.....	15
III.2	POPULATION D'ÉTUDE.....	15
III.3	SUR LE TERRAIN	16
III.3.1	PRÉLEVEMENT ET CONSERVATION D'ÉCHANTILLONS	16
III.4	AU LABORATOIRE	16
III.4.1	ANALYSES SÉROLOGIQUES.....	16
III.4.2	ANALYSES MOLECULAIRE	18
III.5	OUTILS STATISTIQUES ET INFORMATIQUES.....	21
IV.	RESULTATS.....	22
IV.1	DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE L'INFECTION HTLV	22
IV.1.1	ÉCHANTILLONNAGE	22
IV.2	ÉTUDE DES TAUX DE PRÉVALENCE	25
IV.2.1	DÉPISTAGE PAR TEST ELISA	25
IV.2.2	CONFIRMATION PAR WESTERN BLOT.....	27
IV.2.3	DISCRIMINATION DE HTLV-1 PAR PCR.....	30
IV.3	ÉTUDE DES MODES DE TRANSMISSION.....	32
IV.3.1	ANALYSE DE SÉQUENCES.....	33

V. DISCUSSION	35
V.1.1 REPRESENTATIVITE DE L'ECHANTILLONNAGE	35
V.1.1 TESTS STATISTIQUES, ET REPRESENTATIONS GRAPHIQUES.....	35
VI. CONCLUSION.....	39
VII. BIBLIOGRAPHIE.....	40

Résumé court

Contexte

Le virus lymphotrope T humain de type 1 (HTLV-1) est un oncorétrovirus qui infecte près de 5 à 10 millions de personnes dans le monde. Il est surtout prévalent dans certaines zones dites fortement endémiques comme le Japon, les Caraïbes et l'Afrique.

Toutefois, avec 2,5 à 5 millions, l'Afrique reste le continent où il existe moins de données sur l'infection à HTLV-1. Notamment très peu d'études épidémiologiques ont été publiées sur la prévalence chez les enfants et les différents facteurs de risque d'acquisition du HTLV-1.

Les récentes études au Gabon, ont mis en évidence la circulation du virus HTLV-1 chez des adultes, avec une prévalence globale estimée de 8,7% à 10,5% avec des pics moyens de 11, 5% dans les provinces du Haut Ogooué, Ogooué Ivindo et Ogooué Lolo. De plus une étude sur les femmes enceintes avait révélé une séroprévalence de 2,1% dans cette population. Ces études qui portent essentiellement sur la population adulte ont négligé jusqu'à maintenant un maillon important du patron de circulation du virus HTLV à savoir les enfants. C'est pourquoi, dans ce travail qui s'inscrit dans le cadre de notre stage de Master, nous avons effectué une étude épidémiologique rétrospective sur des échantillons d'enfants prélevés entre 2015 et 2018 dans trois provinces au sud-est du Gabon en utilisant des tests de dépistage sérologiques et moléculaires. Cette étude dont l'objectif global est la surveillance de maladie, comporte deux objectifs spécifiques à savoir la détermination de la prévalence des infections au HTLV1 chez les enfants de moins de 15 ans avec une précision relative de 20% et une prévalence attendue de 11% ; et l'évaluation de différents modes de transmission.

Les méthodes

Sur le terrain, les données épidémiologiques et les échantillons de sang ont été prélevés avec l'approbation des parents (consentement éclairé). Les échantillons ont par la suite été transportés à + 4°C jusqu'au laboratoire pour y être centrifugés et séparés en plasma et buffycoat (couche leucocytaire) avant d'être conservés à - 80°C jusqu'à leur utilisation. Les anticorps anti-HTLV-1 ont été recherchés sur le plasma par ELISA et les échantillons positifs ont ensuite été testés par Western blot (WB). L'ADN génomique extrait du buffycoat des enfants positifs en Western Blot a été soumis à une PCR semi-nichée amplifiant des fragments des régions LTR et ENV du HTLV-1. Parallèlement, afin de pouvoir évaluer les modes de transmission de ce virus chez les enfants, des recherches ont également été menées chez les mères des positifs au Western Blot.

Résultats

Nous avons recruté 605 personnes de 0 à 15 ans, dont 318 garçons et 287 filles (sexe ratio : 1,1). Parmi eux, 103 se sont révélés séropositifs au test ELISA HTLV-1/2 soit 17% [14,1% ;

20,3%]. Selon les critères du WB, sur les 103 individus, 9 étaient HTLV-1 (8,7% [4,1% ; 15,9%]), 2 HTLV-2 (1,9% [0,2% ; 6,8%]), 4 HTLV (3,9% [1,1% ; 9,6%]) et 75 Indéterminés (71,8% [62,1% ; 80,2%]). Soit une séroprévalence générale de 1,5%. La PCR a confirmé la positivité de 7 individus par amplification de la région LTR, et de 3 d'entre eux dans la région ENV. La distribution de l'infection à HTLV-1 était hétérogène à travers le pays. Sur la base d'analyses multivariées, la plupart des paramètres ne présentent aucune différence significative. Par contre, La transfusion sanguine se démarque par des résultats significativement différents des autres, et semble être associée à un risque plus élevé d'infection par HTLV-1.

Conclusion

Dans cette échantillon de population d'enfants de moins de quinze(15) ans, résidant au sud-est du Gabon, le taux de prévalence de HTLV-1 est estimé à 1,5% [0,7% ; 2,8%] et on observe une différence significative entre le taux de séroprévalence des enfants transfusé et ceux qui ne l'ont jamais été. En l'absence de biais d'échantillonnage, de sélection et de classement, on peut dire que la vraie valeur du taux de prévalence de HTLV-1 dans la population d'enfants de moins de quinze(15) ans, résidant dans les trois(3) provinces d'étude durant la période de 2015 à 2018, a de grandes chances d'être proche de 1,5% et qu'il existe une association entre la pratique de la transfusion sanguine et l'infection de l'HTLV-1 dans cette population

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : fonction des protéines et glycoprotéines de HTLV-1	7
Tableau 2 : résumé des pathologies associées aux HTLV (Tagaya, Matsuoka et al.	12
Tableau 3: Interprétation des profils en western blot	18
Tableau 4: Séquences des amorces utilisées pour l'amplification de la région de 479 pb du gène LTR	19
Tableau 5: protocole du 1er round de PCR semi nichée Pour 1 échantillon (volume final = 50µL)	19
Tableau 6: Programme d'amplification du Thermocycleur.....	19
Tableau 7: protocole du 2er round de PCR semi nichée Pour 1 échantillon (volume final = 100µL)	20
Tableau 8: Programme d'amplification du Thermocycleur	20
Tableau 9 : caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude.....	23
Tableau 10: Résultats du dépistage sérologique de l'infection à HTLV-1/2 dans la population d'étude au test ELISA	26
Tableau 11 : Résultats de la confirmation sérologique de l'infection à HTLV-1/2 de la population d'étude au test western blot.....	27
Tableau 14: Données sur les statuts maternels, l'allaitement infantile et le nombre de transfusions sanguines des enfants confirmés positifs à l'infection de HTLV-1 au test Western Blot	33

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Organisation phylogénétique des virus HTLV (Richard et al., 2016).	5
Figure 2: Structure de la particule virale HTLV-1 (Lairmore et al., 2012)	7
Figure 3: Répartition des sous-types moléculaires du HTLV-1 (Gessain, 2011).....	9
Figure 4 : carte du Gabon.....	15
Figure 5: répartition de la population d'enfant de moins de 15 ans sur le territoire Gabonais.....	22
Figure 7 : répartition de la population d'enfant de moins de 15 ans par province	23

Figure 6 : répartition de la population d'enfant de moins de 15 ans par tranche d'âge.....	23
Figure 9 : répartition de la population d'enfant de moins de 15 ans par zone d'habitation.....	24
Figure 8 : répartition de la population d'enfant de moins de 15 ans par sexe.....	24
Figure 10 : répartition des 103 enfants dépistés séropositif à l'infection de HTLV-1/2 au test ELISA dans les provinces d'études	25
Figure 11 : Densité de séroprévalence de l'infection de HTLV-1/2 obtenue au test ELISA chez les enfants par province	26
Figure 12 : taux de séroprévalence de l'infection de HTLV-1/2 obtenue au test ELISA chez les enfants par zone d'habitation	27
Tableau 12 : Répartition des résultats de la confirmation sérologique de l'infection à HTLV-1/2 de la population d'étude au test western blot selon les différents profils du test Western Blot	29
Tableau 13(a) : Répartition de la prévalence de l'infection à HTLV-1 suivant les caractéristiques sociodémographiques de la population d'enfant de moins de 15 ans participant à l'étude	31
Tableau 13(b) : Répartition de la prévalence de l'infection à HTLV-1 suivant les caractéristiques sociodémographiques de la population d'enfant de moins de 15 ans participant à l'étude	31
Figure 13 : Répartition de l'infection à HTLV-1 suivant la généalogie d'enfants confirmés positif au test de Western Blot	32
Figure 14 : Comparaison des séquences virales de HTLV-1 de la mère (MKK209M) et de l'enfant (MKK209E) de la famille 209, à l'aide du logiciel MEGA 6.....	33
Figure15 : Comparaison des séquences virales de HTLV-1 de la mère (MKK093M) et de l'enfant (MKK093E) de la famille 093, à l'aide du logiciel MEGA 6.....	34

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide Ribonucléique
ATL	Adult T-cellLymphoma/Leukemia
CBP	CREB BindingProtein
CD4	Cellule de différenciation 4
CD8	Cellule de différenciation 8
CDC	Center of Diseases Control
CREB	cAMPResponseElementBinding
DO	Densité Optique
EDTA	Ethylène Diamino Tétra Acétate
ELISA	Enzyme linked-immunosorbent assay
Env	Enveloppe
Exp-1	Exported protein-1

Gag	Groupeantigène
HBZ	HTLV-bZIP factor
HTLV	Human T-Lymphotropic Virus
LTR	Long Terminal Repeat
ORF	Open Reading Frame
PCR	Polymerase Chain Reaction
Pb	Paire de bases
Pol	Polymerase
RxRE	Rex Responsive Element
TRE	Tax Responsive Element
TSP/HAM	Tropical Spastic Paraparesia/ HTLV-1 Associated Myelopathy

RESUME LONG

CONTEXTE

Le virus de type 1 lymphotrope de cellule T humaine (HTLV-1) est le premier rétrovirus découvert, et fait partie du sous-groupe des HTLV (Poiesz et al. 1980). D'origine simienne, les HTLV constituent avec leurs homologues animaux STLV le groupe des PTLV. Le HTLV1 touche près de 5 à 10 millions de personnes dans le monde. On le retrouve en particulier dans certaines zones fortement endémiques telles que : le sud Japon, Afrique occidentale et centrale, il est associé à plusieurs pathologies telle que la leucémie/lymphome de cellule T de l'adulte (ATLL), la myélopathie associée à la paraparésie spastique tropicale (TSP / HAM), et la neuromyélopathie invalidante chronique (K. Takatsuki 1977; A. Gessain et al. 1985) Comme tous les rétrovirus, l'expansion du HTLV1 est canalisée par trois(3) principaux modes de transmission, la transmission: de la mère à l'enfant par l'allaitement maternel prolongé (plus de 6 mois) (Percher et al. 2016), la voie sexuelle (principalement d'un homme à une femme) (Roucoux et al. 2005) et par des produits sanguins contaminés par des cellules infectées ou la transfusion (Murphy 2016). L'Afrique reste le continent où l'on a le moins de données sur les infections à HTLV1 chez les enfants. la majorité des études effectuées sur les infections au HTLV1 ont été menées soit sur des populations très spécifiques telles que les femmes enceintes, les donneurs de sang; soit sur des groupes hétérogènes et relativement petits d'habitants dans des régions bien définies (Antoine Gessain et Cassar 2012).

Situé en Afrique centrale au sud du Sahara, le Gabon est un pays en développement avec 98% de son territoire recouvert de forêt et une faune intensément variée. La population du Gabon est de 1 811 079 personnes dont 34,7% ont moins de 15 ans(DGS 2015) Le pays dispose de structure sanitaire et de recherche qui ont permis la réalisation de quelques études et le dépistage d'infection au HTLV1 menés principalement dans la population adulte. Bien que salutaire pour la documentation de l'infection HTLV, ces études qui portent essentiellement sur la population adulte négligent un maillon important du patron de circulation du virus HTLV à savoir les enfants.

Dans ce travail qui s'inscrit dans le cadre de notre stage de Master, nous avons effectué une étude épidémiologique rétrospective sur des échantillons d'enfants prélevés entre 2015 et 2018 dans trois provinces au sud-est du Gabon en utilisant des tests de dépistage sérologiques et moléculaires. Cette étude dont l'objectif global est la surveillance de maladie, comporte deux objectifs spécifiques à savoir :

- La détermination de la prévalence des infections au HTLV1 chez les enfants de moins de 15 ans avec une précision relative de 20% et une prévalence attendue de 11% ;
- L'évaluation de différents modes de transmission.

MATERIELS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective majoritairement descriptive, au centre internationale de recherches médicales de Franceville (CIRMF) du 02 janvier au 20 juin 2019. Le travail a porté sur 649 échantillons dont 605 provenant d'études antérieures et 44 échantillons que collectés suivant les contraintes du protocole et qui représente principalement les parents des enfants séropositifs en HTLV.

METHODES

Sur le terrain, les prélèvements avaient été effectués suivant les provinces, au Centre Médico-social de Lastourville (CMSL), au Centre Hospitalier Régional de Makokou (CHRMKK), au Centre Hospitalier Régional Amissa Bongo de Franceville (CHRA), à l'Hôpital de l'Amitié Sino Gabonaise de Franceville (HASG) ainsi que dans certains villages reculés. Pour chaque enfant 5 ml de sang avaient été prélevés par ponction veineuse sur tube EDTA.

Tous les échantillons ont été d'abord testés par un test ELISA pour le dépistage du HTLV1/2. Les échantillons considérés comme positifs étaient ceux dont les DO étaient supérieures à la valeur seuil calculée. Ces derniers sont confirmés en western blot (WB).

Par la suite, les échantillons positifs en WB ont été soumis à une amplification génique (PCR) semi-nichée dans le gène LTR du HTLV-1 à l'aide du kit QIAGEN One step. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide des logiciels Rstudio et Excel 2007. Le risque d'erreur de première espèce a été fixé à 5 %.

RESULTATS

Les 605 échantillons sanguins collectés dans cette étude étaient répartis dans 3 provinces comme suit : 252 (41,6%) du Haut Ogooué, 237 (39,2%) de l'Ogooué Ivindo et 116 (19,2%) de l'Ogooué Lolo. Le sex-ratio était établi à 1,1 garçons/fille. La population d'étude a été répartie en trois (3) classes, stratifiées, dont la tranche d'âge de 0 à 1 an, (phase d'allaitement), de 1 à 12 an (phase présexuelle), et de 12 à 15 ans (en phase de puberté, potentiellement sexuelle). La tranche d'âge la plus représentative est celle des enfants de 1 à 12 ans qui regroupe 508 enfants (84% [80,8%; 86,8%]). La population d'étude était constituée à 52,6% de garçons (IC95%) [48,7%, 56,6%] contre (47% [43% ; 51%]) de fille. Le département de l'Ivindo semble majoritairement représenté avec 34% d'enfants [30,3% ; 38%]. 69,2% [65,4% ; 72,9%] d'enfants ont été prélevés en zone urbaine, contre 30,7% [27,1% ; 34,6%]

ETUDE DES TAUX DE PREVALENCE

Sur 605 échantillons testés en ELISA, 103 étaient contrôlés positifs selon les critères de positivité du fabricant du kit, soit une séroprévalence de 17% [14,1% ; 20,3%]. Aucune différence

significative n'a été observée entre les taux d'infections dans la sous population des garçons et des filles (OR= 1 [0,6 ; 1,5]), avec respectivement 17,3% [13,3% ; 21,9%] et 16,7% [12,3% ; 21,5%] (tableau 10). De même, aucune différence significatives n'a été observées entre les tranches d'âge de la population d'étude; (OR1=1,6 [0,4 ; 6,6], OR= 0.8 [0,2 ; 3])

La répartition de l'infection par province montre une séroprévalence dans l'Ogooué Ivindo de 23,2% [18% ; 29,1%] (tableau 10), significativement différente de celle de l'Ogooué Lolo 7,7% [3,6% ; 14,2%], (OR= 5 [1,6 ; 15], p-value : 0,005). Selon les zones d'habitation, il ressort que l'infection est significativement différente en zone rurale 18,8% [13,5% ; 25,2%], (OR= 0,3[0,1 ; 0,5]). Quinze (15) enfants, soit une séroprévalence de 14,6% [8,4% ; 22,9%] ont été confirmés par western Blot. Aucune différence significative entre les taux d'infections des HTLV suivant les caractéristiques sociodémographiques de la population par contre, on note une différence significative entre le taux de positivité et les données sur la transfusion sanguine (OR= 7,6 [1,9 ; 32,1], p-value < 0,002)

Les résultats du test western Blot suivant le type de HTLV montrent que 9 enfants soit 1,5% [0,7% ; 2,8%] présentent un profil de l'infection par le virus HTLV-1 et 2 enfants (0,3% [0% ; 1,2%]) ont un profil de HTLV-2. On note aussi 4 échantillons (0,7% [0,2% ; 1,7%]) avec un profil caractéristique d'une infection par les virus de type HTLV, 74 individus soit 12,2% [9,7% ; 15,1%] ont des profils indéterminé et 10 ont été déclarés négatifs (2,3% [1,3% ; 3,8%]).

Des 15 enfants contrôlés positif en western Blot à partir du plasma, 5 enfants étaient introuvables ou refus des parents de les prélever au cours de la seconde campagne d'échantillonnage. A l'issue de la phase d'analyse moléculaire, les 7 échantillons présentant le profil HTLV-1 ont été confirmés par PCR.

La prévalence du HTLV-1 a été estimée à 1,5% [0,7% ; 2,8%] au sein de notre population d'étude. Parmi les sexes, les filles sont plus infectées à raison de 1,7% [0,6% ; 4%], contre 1,3% [0,3% ; 3,2%] chez les garçons. Selon les tranches d'âgées, celle de 12 à 15 ans présente plus d'enfant infectés par ce virus, dans ces provinces (2,4% [0,3% ; 8,2%]). La répartition de l'infection en fonction des zones d'habitation, montre que les enfants des zones urbaines sont plus infectés (1,7% [0,7% ; 3,4%]) que ceux des zones rurales. Par province, la province de l'Ogooué Ivindo est la plus infectée (1,7% [0,5% ; 4,3%]).

ETUDE DES MODES DE TRANSMISSION

Après une nouvelle campagne d'échantillonnage centrée sur l'environnement familial de nos sujets diagnostiqués positifs a été organisée, parmi les 7 enfants HTLV-1, seuls 6 couples mère-enfant(s) ont été prélevés (l'une des mères, soit la famille 092 ayant refusé de participer à l'étude). Sur les 6 familles étudiées, seule les mères des familles 209 et 093, ont été diagnostiquées positives au HTLV-1, de même que l'infection a été confirmée chez les deux enfants. Les deux pères quant à eux sont négatifs. Toutefois, Pour les autres familles 67D, 66D, 163,092 et 43D l'infection a été confirmé chez les quatre enfants. Par contre les quatre pères ici n'ont pas souhaité participer à l'étude

Chez les couples mères-enfants contrôlés positives (familles 209 et 093), les enfants ont été allaités durant 1 an et transfusés à plusieurs reprises (2 et 3 fois). Chez les enfants contrôlés positifs mais dont les mères sont négatives, on distingue le groupe d'enfant allaités et transfusés (familles 66D, 67D et 43D) et celui d'enfant allaités mais non transfusés (familles 163 et 092).

Des fragments de séquence de 456pb du gène LTR du HTLV-1 ont été obtenus chez deux couples mère/enfant : familles 209 et 093, toutes prélevées dans la province de l'Ogooué-Ivindo. La comparaison génétique a indiqué que les séquences de la mère et de l'enfant issus de la famille 209 sont 100% identiques, de même que celles de la famille 093.

DISCUSSION

Cette étude a évalué la séroprévalence et les modes de transmission du HTLV-1 chez 605 enfants de moins de 15 ans dans trois provinces du Gabon. Estimée globalement à 1,5%, la prévalence varie

d'une province à une autre : 0,7% [0,2% ; 1,7%] dans le l'Ogooué-Ivindo, 0,7% [0,2% ; 1,7%] dans le Haut-Ogooué et 0,2% [0% ; 1%] dans l'Ogooué-Lolo. De manière détaillée, 1,5% d'enfants sont infectés par le HTLV-1 ; 0,3% par le HTLV-2; 0,7% par le HTLV et 12,2% d'indéterminés et 2,3 étaient négatifs. Les principaux modes de transmission mis en évidence sont la transmission verticale, de la mère à l'enfant, et la transmission par transfusion sanguine.

Le choix de 605 échantillons a été validé par le tableau 4,2 du livre « épidémiologie appliquée 4^{ème} édition », déterminant les effectifs nécessaires pour une enquête descriptive à visée quantitative selon la précision relative et la prévalence attendue. Pour garantir la représentativité de notre échantillonnage, de la sélection, il a été appliqué la méthode des quotas dans les différentes provinces de notre étude.

La prévalence générale de 2,5% chez les enfants des trois provinces du Gabon confirme la circulation des virus HTLV à l'état endémique dans ce pays d'Afrique centrale. Aussi, la séroprévalence en HTLV-1 (1,5 %) chez ces enfants était plus faible que celle obtenue par d'autres auteurs, 2,4% (Delaporte et al. 1988) et 4,7% (Berteau et al. en 1994). Cette différence peut être expliquée par deux raisons ; premièrement, les critères de séropositivité qui diffèrent entre les études antérieures et celle-ci, (Berteau et *al.*, 1994). Deuxièmement, la séroprévalence de 2,1% à 3% observée chez les femmes enceintes au Gabon (Etenna et *al.*, 2008 ; Pegha Moukandja et al. 2017).

Au cours de la présente étude, les techniques de sérologie utilisées ont été associées en série afin de pouvoir augmenter à 99,99% la spécificité globale de détection, comme réalisé dans les études précédentes (Djuicy et al. 2018).

La différence de prévalence par province peut-être expliquée par le fait qu'en zone urbaine, les populations sont plus informées des risques sanitaires et on plus tendance à se protéger lors des rapports sexuelles car les préservatifs y sont plus accessibles. De plus, 69,2% [65,4% ; 72,9%] d'enfants ont été prélevés en zone urbaine, contre 30,7% [27,1% ; 34,6%].

L'infection par le HTLV-2 a été aussi décrite dans cette étude, même si c'est à une faible prévalence (0,3%). Comme rapporté dans la majorité des études réalisées au Gabon, cela montre que le HTLV-1 est prépondérant, mais que le HTLV-2 est également présent (Delaporte et *al.*, 1991, Bertherat et *al.*, 1998, Etenna et *al.*, 2008, Djuicy et al., 2018; Caron et al., 2018).

Comme pour les adultes au Gabon, il n'existe pas, de différence statistiquement significative de l'infection à HTLV-1 en fonction du sexe chez les enfants (Delaporte et *al.*, 1991, Delaporte et *al.*, 1993, Berteau et *al.*, 1994, Bertherat et *al.*, 1998).

Le faible taux de confirmation entre l'ELISA et le WB peut s'expliquer par la présence dans nos effectifs, d'individus sélectionnés sur la base de syndrome fébrile et qui peuvent être à l'origine de réaction croisée lors du dépistage au test ELISA (Elm, Desowitz, et Diwan 1998; Abdel-Rahman et al. 2004).

La vérification de l'infection de trois familles (couples mère/enfants) montre que la transfusion sanguine et l'allaitement prolongé sont les deux modes de transmission du HTLV-1 dans cette étude.

CONCLUSION

La séroprévalence générale des virus HTLV chez les enfants dans cet échantillon est estimée à 2,5 %. De plus elle confirme la circulation du HTLV-1 (1,5% [0,7% ; 2,8%]) et du HTLV-2 (0,3% [0% ; 1,2%]).

Dans cette échantillon de population d'enfants de moins de quinze(15) ans, résidant au sud-est du Gabon, le taux de prévalence de HTLV-1 est estimé à 1,5% [0,7% ; 2,8%]. En l'absence de biais d'échantillonnage, de sélection et de classement, on peut dire que la vraie valeur du taux de prévalence de HTLV-1 dans la population d'enfants de moins de quinze(15) ans, résidant dans les trois(3) provinces d'étude durant la période de 2015 à 2018, a de grandes chance d'être proche de 1,5% ; et plus spécifiquement, à 95% de la chance de se retrouver entre 0,7% et 2,8%.

Les taux de séroprévalence de HTLV-1 sont significativement différents entre les enfants transfusés et ceux qui ne le sont pas avec un risque de 5% (OR= 7,6 [1,9 ; 32,1], p-value < 0,002). On observe que ce taux de prévalence est élevé parmi les enfants transfusés que parmi les enfants non transfusés.

Les résultats typiques de réactions croisées entre les anticorps dirigés contre le stade sanguin de *plasmodium falciparum* et les protéines de la région Gag des virus HTLV-1/2 dans les populations adultes, tels que le nombre de faux positifs élevés en ELISA et les profils indéterminés réagissant fréquemment avec la protéine « p19 » en western blot chez les enfants de notre étude, nous permettent de confirmer la présence de ces mêmes réactions croisées chez ces derniers.

L'infection par le virus HTLV-1, qui peut être responsable de pathologies graves à l'âge adulte doit donc être dépistée pendant la grossesse.

I. INTRODUCTION

Le virus lymphotrope T humain de type 1 (HTLV-1) est le premier rétrovirus découvert, et fait partie du sous-groupe des HTLV (Poiesz et al. 1980). D'origine simienne, les HTLV constituent avec leurs homologues animaux STLV le groupe de PTLVs. Le HTLV1 est aujourd'hui mis en évidence sur l'ensemble des continents et touche près de 5 à 10 millions de personnes dans le monde. On le retrouve en particulier dans certaines zones fortement endémiques telles que : le sud Japon, Afrique occidentale et centrale, Caraïbes et une partie de l'Amérique du Sud et Australo-Mélanésie. Virus Oncogène, il est associé à plusieurs pathologies telle que la leucémie/lymphome de cellule T de l'adulte (ATLL), la myélopathie associée à la paraparésie spastique tropicale (TSP / HAM), et la neuromyélopathie invalidante chronique (K. Takatsuki 1977; A. Gessain et al. 1985) Comme tous les rétrovirus, l'expansion du HTLV1 est canalisée par trois(3) principaux modes de transmission, la transmission: de la mère à l'enfant par l'allaitement maternel prolongé (plus de 6 mois) (Percher et al. 2016), la voie sexuelle (principalement d'un homme à une femme) (Roucoux et al. 2005) et par des produits sanguins contaminés par des cellules infectées ou la transfusion (Murphy 2016). Bien que comptant parmi les zones fortement endémiques (2,5 à 5 millions), l'Afrique reste le continent où l'on a le moins de données sur les infections à HTLV1 chez les enfants. En effet, en plus du manque d'infrastructures, des plateaux techniques pour un diagnostic moléculaire et la centralisation des données ; la majorité des études effectuées sur les infections au HTLV1 ont été menées soit sur des populations très spécifiques telles que les femmes enceintes, les donneurs de sang ou les patients hospitalisés ; soit sur des groupes hétérogènes et relativement petits d'habitants ruraux ou urbains d'une région donnée (Antoine Gessain et Cassar 2012). En somme, il n'existe que peu d'études épidémiologiques portant sur l'infection du HTLV1 chez les enfants, et sur les facteurs de risque d'acquisition du HTLV-1 sur le continent africain.

Situé en Afrique centrale au sud du Sahara, le Gabon est un pays en développement avec 98% de son territoire recouvert de forêt et une faune intensément variée. La population du Gabon est de 1 811 079 personnes dont 34,7% ont moins de 15 ans (DGS 2015) Le pays dispose de structure sanitaire et de recherche qui ont permis la réalisation de quelques études et le dépistage d'infection au HTLV1 menés principalement dans la population adulte. A titre d'exemple, de récentes études ont permis de mettre en évidence la circulation du virus HTLV avec une prévalence globale estimée à 8,7% et des pics moyens de 11, 5% dans les provinces du Haut Ogooué, Ogooué Ivindo et Ogooué Lolo (Djuicy et al. 2018). Cette étude a été menée dans une population dont la moyenne d'âge était de 49 ans. De même une étude sur les femmes enceintes avait révélé une séroprévalence de 2,1% dans cette population (Etenna et al. 2008). Une dernière étude en cours chez les donneurs de sang au centre national de transfusion sanguine de Libreville (CNTS) (étude collaborative avec notre équipe du CIRMF et l'EPVO de l'Institut Pasteur de Paris) a montré que la transfusion sanguine est aussi un mode de transmission du HTLV-1 au Gabon.

Ce pays constitue donc un terrain approprié pour l'étude de cette infection chez les enfants et les modes de transmission favorisant l'infection du HTLV-1 dans cette frange de la population. En effet, à ce jour, aucune action de santé publique n'a été entreprise pour empêcher la dissémination de ce virus au Gabon, alors que les différents modes de transmission prévalent toujours dans ce pays.

Le présent travail est une étude épidémiologique rétrospective sur des prélèvements sanguins d'enfants obtenus entre 2015 et 2018 dans trois provinces au sud et au sud-est et au nord-est du Gabon. Elle comporte deux grands objectifs :

- 1- déterminer la prévalence des infections à HTLV1 chez les enfants avec une précision relative de 20% et une prévalence attendue de 11%
- 2- Evaluer les différents modes de transmission du HTLV1 dans cette frange de la population afin de pouvoir proposer des mesures de lutte.

II. Partie I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

II.1 HISTORIQUE

La découverte de la transcriptase inverse en 1970 par Temin et Mizutani, et de façon indépendante, par Baltimore, à partir du virus du sarcome de Rous ((Temin et Mizutani 1970; Baltimore 1970); a apporté un «éclaircissement» dans la compréhension des cancers humains associés aux rétrovirus. En 1979, le HTLV-1 est mis en évidence pour la première fois à partir de l'analyse d'une lignée de cellules T d'un patient noir américain de 28 ans, souffrant de ce que deux cliniciens, Minna et Gazdar, appelèrent initialement lymphome cutané ou mycose fongique ((Poiesz et al. 1980; Gallo et al. 2005; Coffin 2015). Plus tard (fin 1979), Bernard Poiesz, détecta une activité de transcriptase inverse dans des cultures de lymphocytes issus de ce même patient. L'observation par microscopie électronique de ces cultures permit pour la première fois la visualisation directe de particules virales bourgeonnantes de HTLV-1. Les résultats de ces travaux furent publiés en 1980 dans *Sciences* (Poiesz et al. 1980; Gallo et al. 2005)

Indépendamment, un virus identique fut isolé en 1982 au Japon par le docteur Vorio Hinuma à partir des PBMC (*Peripheral Blood Mononuclear Cells*) d'un patient ayant une leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte (ATL), lymphoprolifération sévère des cellules T CD4+, décrite cliniquement dès 1977 dans le Sud du Japon par Kiyoshi Takatsuki et ses collègues, Junji Yodoi et Takashi Uchiyama ((Uchiyama et al. 1977); Yoshida et al., 1982). Le virus japonais fut tout d'abord nommé ATL (Adult T-cell Leukemia Virus), puis après une analyse comparée des isolats d'ATL et de HTLV-1, il fut rapidement établi que ces deux isolats ne correspondaient finalement qu'à un seul et même virus (Gallo et al., 1982; Fujisawa, 2017). En raison de la découverte initiale du virus aux États-Unis, l'appellation HTLV-1 fut conservée. La désignation de la pathologie associée, ATL, fut également conservée en reconnaissance de la priorité japonaise dans la distinction de cette tumeur maligne (Gallo et al., 1982; Gallo, 2005). Durant la même année, un virus similaire fut isolé, toujours par l'équipe de Gallo aux États-Unis, à partir d'un patient présentant une leucémie à tricholeucocytes relativement bénigne. Ce virus se distinguait clairement de toutes les autres particules virales de HTLV-1 lors des tests immunologiques et fut ainsi nommé HTLV-2 (Kalyanaraman et al., 1982).

Ce n'est qu'en 2005 que la première souche d'HTLV-3 (Pyl43) est découverte, par Calattini et al. à partir du sang périphérique d'un Pygmée Bakola de 62 ans vivant dans un campement du Sud du Cameroun, zone où les contacts avec les Primates Non Humains (PNH) lors de la chasse et/ou du dépeçage sont très fréquents (Calattini et al., 2005; Mahieux et Gessain, 2009). Durant la même année, une équipe du CDC (Centre de Contrôle des Maladies ou *Center of Diseases Control* en anglais) rapporta la découverte d'un second isolat d'HTLV-3 (2026ND) à partir des PBMC d'un chasseur de 63 ans, toujours dans le Sud du Cameroun, là encore dans une population étant fréquemment en contact avec des PNH (Wolfe et al., 2005; Mahieux et Gessain, 2005). Les deux individus étaient positifs en ELISA HTLV-1/2 et présentaient des profils indéterminés différents en Western-Blot HTLV-1/2. Dans le premier cas (Pyl43), une réactivité contre la protéine p19 et contre le peptide d'enveloppe MTA-1 spécifique du HTLV-1 était observée, tandis que dans le second (2026ND), les réactivités étaient dirigées contre les protéines p19, p24, gp21 et plus faiblement contre le peptide MTA-1 spécifique de HTLV-1 (Calattini et al., 2005; Wolfe et al., 2005; Mahieux et Gessain, 2011).

Le HTLV-4, dernier membre de la famille des HTLV à ce jour, a également été découvert en 2005 chez un chasseur de 48 ans (souche 1863LE), toujours dans le Sud du Cameroun (Wolfe et al., 2005). Le sérum de cet individu était positif en ELISA HTLV-1/2 et présentait un profil indéterminé en western blot différent de ceux des personnes infectées par HTLV-3. Une forte réactivité contre la protéine p19 et une faible réactivité contre le peptide K55 spécifique de la glycoprotéine d'enveloppe gp46 de HTLV-2 étaient observées (Wolfe et al., 2005; Mahieux et Gessain, 2005; Mahieux et Gessain, 2011).

II.2 LA DIVERSITE GENETIQUE DES HTLV ET LEURS HOMOLOGUES SIMIENS

Les HTLV (*Human T-cell Lymphotropic virus*) sont des rétrovirus exogènes complexes, appartenant à la même famille virale que les virus de l'immunodéficience humains (HIV pour *Human Immunodeficiency Virus*) : les *Retroviridae*, et plus précisément à la sous-famille des *Orthoretrovirinae*. (Arellano-Galindo et al., 2016; Yamano et al., 2017). Ces virus sont classés dans le genre des *Deltaretrovirus* qui regroupe également les virus T lymphotropes simiens (STLV, pour *Simian T-cell Lymphotropic Virus*), leurs équivalents chez les singes (Pringle, 1998; Mahieux, 2011). La caractérisation des HTLV comme étant des rétrovirus est due à la présence dans leur cycle répliatif d'une étape de rétrotranscription de leur matériel génétique ARN en ADN, avant leur intégration dans le génome de la cellule hôte. Cette étape est rendue possible grâce à une enzyme virale, la transcriptase inverse ou *reverse transcriptase* (RT) (Mahieux, 2011; Bangham et Matsuoka, 2017).

Les virus HTLV et STLV présentent des caractéristiques épidémiologiques, biologiques et moléculaires communes, expliquant leur regroupement au sein du même genre (Etenna et al., 2008; Richard et al., 2016). Du fait de cette ressemblance, les virus T-lymphotropes humains et simiens (HTLV et STLV) ont été regroupés sous le nom de virus T-lymphotropes de primates (PTLV, *Primate T-cell Lymphotropic Virus*). (Ahuka-Mundeke et al., 2016; Richard et al., 2016). Quatre groupes distincts de PTLV sont décrits à ce jour (figure 2) : PTLV-1 (HTLV-1/STLV-1), PTLV-2 (HTLV-2/STLV-2), PTLV-3 (HTLV-3/STLV-3) et PTLV-4 (HTLV-4/STLV-4) (Mahieux et Gessain, 2011; Ahuka-Mundeke et al., 2016).

Le STLV-1 a été isolé pour la première fois en 1982 au Japon, à partir des cellules mononuclées de sang périphérique de macaques japonais (*Macaca fasciata*) en captivité (Miyoshi et al., 1982). La majorité des singes infectés par le STLV-1 présentait un profil sérologique en Western Blot très proche, voire similaire à celui que l'on observait chez les hommes infectés par le virus HTLV-1 (Gessain et Mahieux, 2000). Ces similitudes pouvaient s'expliquer par la forte homologie de séquence (> 98%) entre la région codant pour la protéine d'enveloppe gp21 des STLV-1 isolés chez des chimpanzés originaires du Sud Cameroun et celle des HTLV-1 (sous-type B) isolés chez des Pygmées et des villageois bantous de la même région (Mahieux et al., 1997; Gessain et Mahieux, 2000). D'autres études ont également montré une quasi-identité de séquences entre les isolats de STLV-1 obtenus à partir de prélèvements de mandrills vivant au Gabon et les sous-types D et F de HTLV-1 isolés chez des individus vivant dans la même région, appuyant la thèse d'une origine simienne du HTLV-1, à partir de la transmission du virus STLV-1 des singes aux hommes (Vandamme et al., 1998; Slattery et al., 1999; Filippone et al., 2015; Kazanji et al., 2015).

Contrairement aux STLV-1 qui ont été largement décrits chez plus de trente espèces de primates d'Afrique sub-saharienne et d'Asie, le virus STLV-2 n'est présent que chez des chimpanzés Pygmées (bonobos) (Mahieux et Gessain, 2005; Ahuka-Mundeke et al., 2016). La première souche de STLV-2 (STLVpan-p) a été obtenue en 1994 à partir d'une colonie de chimpanzés bonobos (*Pan paniscus*) (Giri et al., 1994). L'analyse des séquences nucléotidiques de HTLV-2 et de STLV-2 montre que ces deux rétrovirus forment deux clades distincts sur l'arbre phylogénétique, sans preuve de transmission interespèces (Ahuka-Mundeke et al., 2016). De plus, l'analyse phylogénétique d'un fragment de 220 pb de la région *tax* des différentes souches de STLV-2 montre une grande variabilité génétique au sein de ces virus, suggérant que des souches et des lignées supplémentaires de STLV-2 qui n'ont pas encore été identifiées puissent exister, et que la transmission du STLV-2 à l'homme semble avoir eu lieu il y a beaucoup plus longtemps que dans le cadre des transmissions inter espèces de STLV-1 (Mahieux et Gessain, 2005; Ahuka-Mundeke et al., 2016). Durant la même année (1994), la première souche de STLV-3 (STLV-3PH969) fut isolée à partir du sang périphérique d'un babouin d'Erythrée (*papio hamadryas*) gardé en captivité dans un laboratoire de recherche à Louvain (Belgique) (Goubau et al., 1994). Cette souche présentait sur un fragment de 1802 pb, des homologies nucléotidiques de 62,4 % et 64 % respectivement avec les PTLV-I et PTLV-2, et fut ainsi considérée comme le prototype unique des

virus PTLV-3 jusqu'à la découverte de nouvelles souches de STLV-3 à la fin de l'année 2001 (Goubau et al., 1994; Mahieux et Gessain, 2011). La découverte des premiers cas de HTLV-3 en 2005 a permis de compléter le groupe des PTLV-3 puisqu'ils partageaient avec certaines souches de STLV-3 une identité de séquences de 87 à 99 %, suggérant comme pour les PTLV-1, une transmission du STLV-3 des singes aux Hommes (Mahieux et Gessain, 2011).

L'origine du HTLV-4 a longtemps demeuré inconnue jusqu'à la découverte du virus STLV-4 en 2014 à partir d'échantillons de sang obtenus chez des gorilles originaires du Cameroun (LeBreton et al., 2014; Richard et al., 2016). L'analyse phylogénétique des régions Pol, Env et Tax des différentes souches de STLV-4 a montré une identité de séquence nucléotidiques d'au moins 99 % avec la souche de HTLV-4, 1863LE, isolé chez un chasseur camerounais vivant dans la même région (LeBreton et al., 2014). De plus, la découverte récente de nouvelles souches d'HTLV-4 chez deux individus gabonais ayant été sévèrement mordus par des gorilles suggère fortement une transmission zoonotique du STLV-4 des gorilles aux Hommes à travers des morsures (Richard et al., 2016).

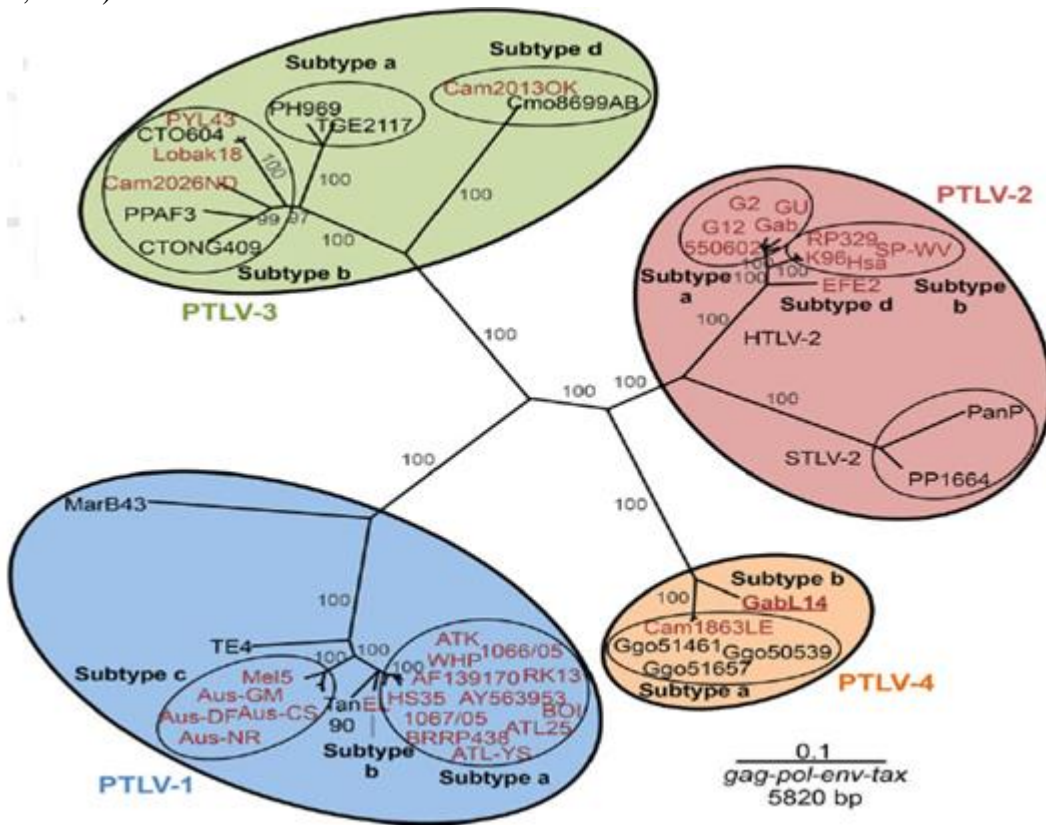


Figure 1: Organisation phylogénétique des virus PTLV (Richard et al., 2016).

Cet arbre a été construit à partir de l'analyse phylogénétique des séquences des gènes Gag-Pol-Env-Tax, provenant de chacun des génomes de PTLV répertoriés dans GenBank. L'existence d'une cinquième lignée de PTLV se résumant à la seule souche SLTV-MarB43 isolé à partir d'un Macacaarctoides est suggérée par certains auteurs. Cependant le Comité ICTV (*International Committee on Taxonomy of Viruses*) considère actuellement cet isolat comme un PTLV-1 très divergent. Les virus STLV-4 isolés chez six gorilles en 2014 et les deux souches d'HTLV-4 récemment isolés chez deux gabonais ne sont pas représentés sur cet arbre.

II.3 BIOLOGIE DES HTLV

II.3.1 STRUCTURE

Les particules virales d'HTLV se présentent sous forme sphérique de taille variable (80 à 110 nm pour le HTLV-1) (Cao et al., 2015). Chaque particule est constituée de deux molécules d'acides ribonucléiques (ARN) monocaténares identiques, chacune associée aux protéines de nucléocapside appelées NC ou p15, ainsi qu'aux enzymes virales correspondant à la transcriptase inverse (RT), à l'intégrase (IN) et à la protéase (Pro) (Lairmore et al., 2012; Fujisawa, 2017). Ce complexe ribonucléoprotéique est protégé par une capsidie icosaédrique, constituée de protéines CA ou p24, elle-même, entourée par une matrice MA ou p19 (Verdonck et al., 2007; Lairmore et al., 2012). Une enveloppe d'origine cellulaire constituée d'une bicouche lipidique, dans laquelle sont insérées des glycoprotéines virales composées d'une sous-unité de surface, appelée SU ou gp46, et d'une sous-unité transmembranaire, appelée TM ou gp21, protège l'ensemble de la structure (figure 2) (Lairmore et al., 2012).

II.3.2 ORGANISATION GENOMIQUE ET SYNTHÈSE DES PROTÉINES VIRALES.

Le génome des virus HTLV se présente sous forme de deux brins d'ARN de polarité positive, constitué chacun d'environ 9 kilo base (kb) (Verdonck et al., 2007; Lairmore et al., 2012). Comme tous les rétrovirus, leur génome porte deux gènes de structure Gag et Env, un gène enzymatique, Pol, et une région codant pour la protéase virale (Pro) (Verdonck et al., 2007; Barreto et al., 2016). Le gène Gag (*Group antigen*), crucial pour l'encapsidation du génome viral, est initialement transcrit en un ARNm non épissé, puis traduit en une protéine précurseur de 55Kd (Pr55). Cette protéine est par la suite clivée par protéolyse lors du bourgeonnement, pour donner les trois protéines de structure interne (core) : la protéine de la matrice (MA ou p19), la protéine de la capsidie (CA ou p24) et la protéine de la nucléocapsidie (NC ou p15) (Lairmore et al., 2012; Fujisawa, 2017). Le gène enzymatique Pol (Polymérase) code pour une protéine de 896 acides aminés comprenant deux enzymes essentielles à la réplication virale, la transcriptase inverse (RT ou p62) et l'intégrase (IN ou p49) (Verdonck et al., 2007; Barreto et al., 2016). (Fujisawa, 2017). La protéase virale, est codée par un cadre ouvert de lecture (ORF), situé à cheval entre la partie 3' du gène Gag et la partie 5' du gène Pol (Mahieux, 2011; Lairmore et al., 2012). Le produit de la traduction du gène Env (enveloppe) est une protéine glycosylée d'environ 68 Kd. Cette protéine précurseur est ensuite scindée en deux sous-unités glycoprotéiques, une sous-unité transmembranaire constituée de protéines gp21 ou TM et une sous-unité de surface constituée de protéines gp46 ou SU. (Lairmore et al., 2012; Bangham et Matsuoka, 2017; Fujisawa, 2017). Cet ARN génomique est encadré de part et d'autre par deux unités promotrices, identiques et non codantes, nommées LTR (*Long Terminal Repeat*). Chaque LTR est constituée de trois régions : U3, R et U5 (Fujisawa, 2017). Le LTR situé dans la partie 5' du génome viral (LTR 5') joue le rôle de promoteur de la transcription (Lairmore et al., 2012). Le LTR 3' quant à lui, est impliqué dans la terminaison de la transcription et la polyadénylation des transcrits (Bangham et Matsuoka, 2017). De plus, la région U5 du LTR 3' a été impliquée dans la rétention des transcrits dans le noyau, réprimant ainsi leur traduction en protéines (Martin et al., 2016). Comme tous les rétrovirus complexes, le génome des HTLV présente une région supplémentaire appelée *PX*, situé entre le gène Env et le LTR 3' (Verdonck et al., 2007; Lairmore et al., 2012; Barreto et al., 2016). Cette région contient quatre ORF (I, II, III, IV) et code au moins pour six protéines, dont quatre protéines auxiliaires, p12, p13, p30 et HBZ (*HTLV-bZIP factor*), et deux protéines régulatrices, Tax et Rex (Lairmore et al., 2012; Fujisawa, 2017).

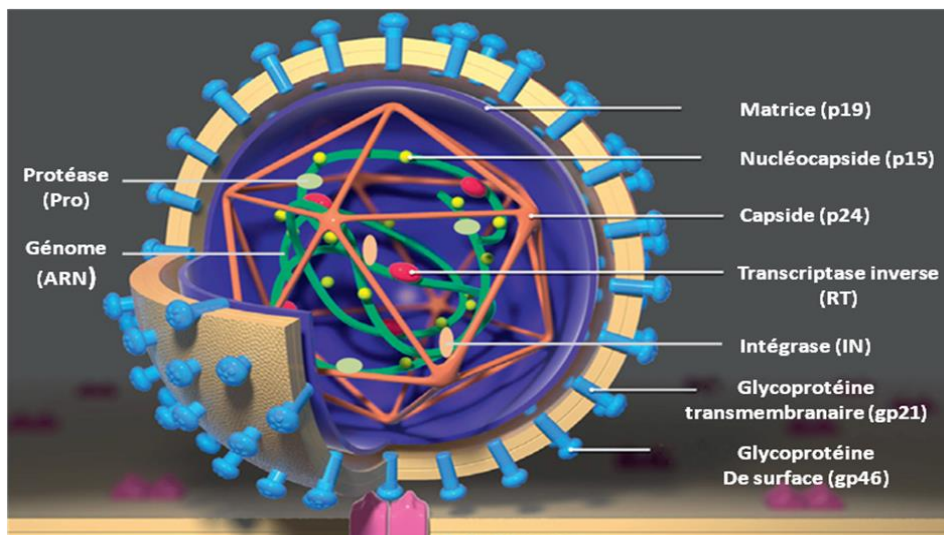


Figure 2: Structure de la particule virale HTLV-1 (Lairmore et al., 2012)

Tableau 1 : fonction des protéines et glycoprotéines de HTLV-1

PROTEINE ET GLYCOPROTEINE DE HTLV-1	FONCTION
Enveloppe protéique (codé par le gène env)	
Glycoprotéine de surface (gp46) Protéine transmembranaire (gp21)	Se lie aux récepteurs de la cellule hôte Ancre des glycoprotéines de surface au virus
Protéine structurale (codé par le gène gag)	
Couche de matrice (p19)	Organise les composants viraux à la membrane cellulaire interne
Capside (p24) Nucléocapside (p15)	Protégé l'ARN viral et les protéines Protéine de liaison à l'acide nucléique
Protéine fonctionnelle (codé par le gène pol)	
Protéase (p14)	Divise les polyprotéines en composants fonctionnels
Reverse transcriptase (p95)	Convertit l'ARN simple brin en ADN double brin
Intégrase	Facilite l'insertion du provirus dans l'ADN de la cellule hôte
Protéine de régulation	
tax	Active la transcription des provirus
rex	Module le transport de l'ARN viral
P12	Rôle dans la réplication virale et l'activation de lymphocyte T
P30	Module la transcription
P13	Cible mitochondriale
Facteur bzip	Régule la baisse de transcription virale

II.4 EPIDEMIOLOGIE DES HTLV

II.4.1 Le HTLV-1

Il est difficile d'estimer avec précision le nombre de personnes infectées par HTLV-1 à travers le monde. La plupart des études ne concerne que des groupes bien définis tels que les femmes enceintes, les donneurs de sang et les personnes hospitalisées (Verdonck et al., 2007; Gessain et Cassar, 2012; Cassar et Gessain, 2017). Néanmoins, les données les plus récentes suggèrent qu'au moins 5 à 10 millions de personnes dans le monde sont infectées par HTLV-1 (Percher et al., 2016; Cassar et Gessain, 2017; Oksenhendler et al., 2017). Le nombre de porteurs asymptomatiques est probablement beaucoup plus élevé, notamment dans certaines régions fortement peuplées telles que la Chine, l'Inde, le Maghreb ou encore l'Afrique de l'Est, suggérant une sous-estimation de la prévalence mondiale de HTLV-1 (Cassar et Gessain, 2017). Bien que présent sur tous les continents, le HTLV-1 n'est pas un virus ubiquitaire. Il existe des foyers de forte endémie, souvent situés près des zones où le virus est quasiment absent (figure 3) (Gessain, 2011; Cassar et Gessain, 2017).

Ces zones de forte endémie virale, où la prévalence est estimée au moins à 1-2 % dans la population adulte, avec des extrêmes pouvant atteindre les 20-40 % dans certains groupes ethniques, sont : La région Sud-ouest des archipels du Japon, certaines parties des Caraïbes et ses alentours, des régions d'Amérique du Sud incluant le Brésil, la Guyane française et la Colombie, certaines régions d'Afrique intertropicale (comme le Sud du Gabon), du Moyen-Orient, avec en particulier la région de Mashad au Nord de l'Iran, et de Mélanésie (Papouasie Nouvelle Guinée, Iles Salomon) (Mahieux, 2011; Cassar et Gessain, 2017). En Europe, la Roumanie est la seule région endémique (Cassar et Gessain, 2017). L'augmentation de la séroprévalence dans toutes les régions endémiques, en fonction de l'âge, surtout chez la femme après 30-40 ans, est une des caractéristiques de l'infection à HTLV-1 (Gessain, 2004; Cassar et Gessain, 2017). Cela pourrait être dû à l'accumulation de rapports sexuels avec l'âge, ainsi qu'à une transmission sexuelle orientée préférentiellement de l'homme vers la femme (Gessain, 2004; Gessain et Cassar, 2012; Cassar et Gessain, 2017).

Le HTLV-1 est le seul rétrovirus humain connu en tant qu'agent étiologique direct d'une affection maligne, la leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte (ATL), ainsi que d'une neuromyélopathie chronique, la paraparésie spastique tropicale ou myélopathie associée à HTLV-1 (TSP/HAM) (Barreto et al., 2016; Ando et al., 2017; Baratella et al., 2017; Cassar et Gessain, 2017). Certaines pathologies pédiatriques telles que la dermatite infectieuse, initialement décrite chez des enfants de Jamaïque par Sweet en 1966, et l'uvéïte, ont également été associées à HTLV-1 (Sweet, 1966; Carneiro-Proietti et al., 2014; Fox et al., 2016; Oliveira et al., 2017). Dans la majorité des cas, les personnes infectées par HTLV-1 demeurent asymptomatiques tout au long de leur vie, seules 2 à 10 % des individus développent l'une des maladies associées citées ci-dessus (Mahieux, 2011; Cassar et Gessain, 2017; Pegha Moukandja et al., 2017; Oliveira et al., 2017). Le mode de répllication du virus HTLV-1, principalement par expansion clonale des cellules infectées plutôt que par utilisation de la transcriptase inverse (RT), est à l'origine de la grande stabilité génétique de ce virus (Gessain, 2004; Gessain, 2011; Mahieux, 2011; Cassar et Gessain, 2017). Les quelques substitutions de nucléotides observées par rapport à la souche prototype ATK (Première séquence complète d'un HTLV-1 obtenue en 1983) permettent de caractériser les différents génotypes ou sous-types moléculaires de HTLV-1, spécifiques de régions géographiques données plutôt que des pathologies associées (Mahieux, 2011; Gessain et Cassar, 2012; Cassar et Gessain, 2017). À ce jour, sept génotypes viraux d'HTLV-1, dont quatre principaux, ont été décrits à travers le monde (Gessain, 2011; Filippone et al., 2015; Cassar et Gessain, 2017).

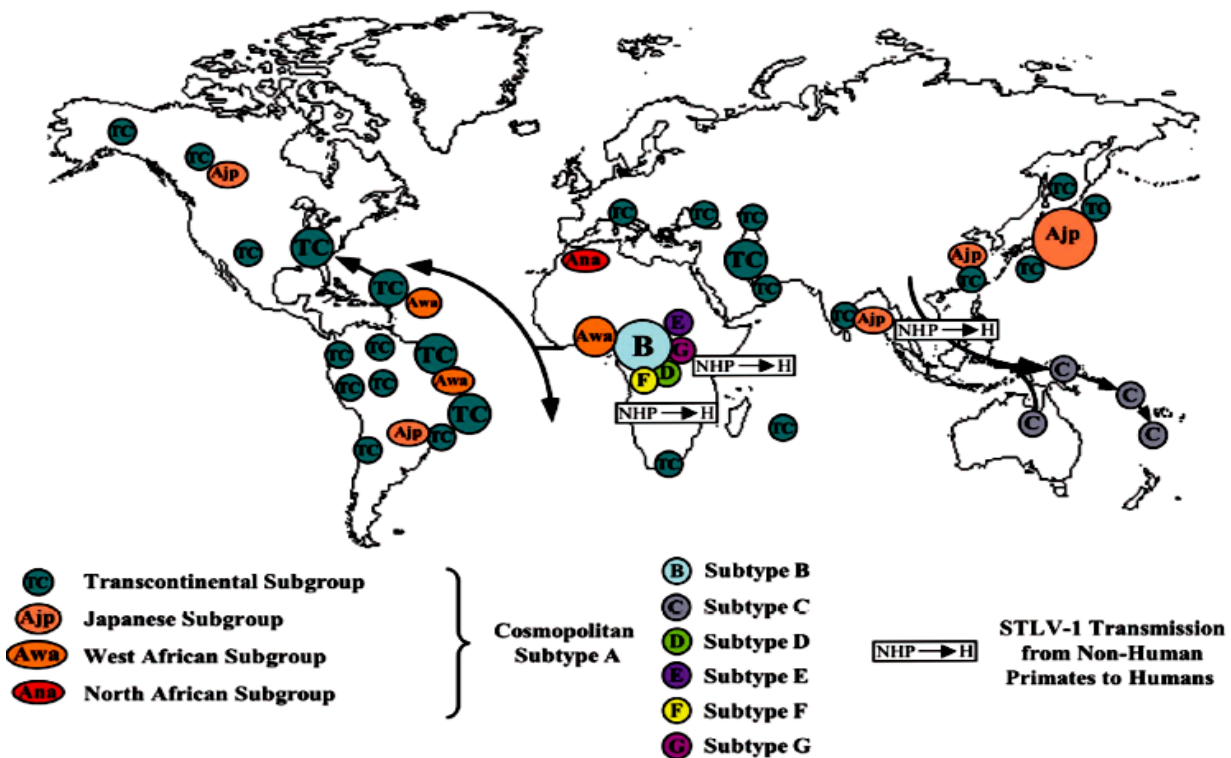


Figure 3: Répartition des sous-types moléculaires du HTLV-1 (Gessain, 2011)

Sous-type A ou sous-type Cosmopolite : Il s'agit du premier sous-type décrit, dont fait partie la souche prototype japonaise ATK (Première séquence provirale complète d'un HTLV-1 obtenue à partir d'une souche provenant d'un patient ayant un ATL) (Gessain, 2011; Mahieux, 2011). Ce sous-type est constitué de quatre sous-groupes moléculaires liés à l'origine géographique (Afrique du Nord, Japon, Transcontinental et Afrique de l'Ouest) (Gessain et Cassar, 2012). La faible variation de séquences nucléotidiques entre les différents sous-groupes, pouvant atteindre 2,5 % au niveau du gène *gp21* et 2 % dans la région LTR (*Long Terminal Repeat*) entre les isolats les plus variant, suggère une récente dissémination de ce génotype à partir d'un ancêtre commun (Gessain, 2011; Cassar et Gessain, 2017). Malgré cette faible variabilité génétique, le sous-type cosmopolite est le plus dispersé géographiquement (Cassar et Gessain, 2017). Il est rencontré au Japon, en Amérique Centrale et du Sud, dans la région Caraïbe, en Afrique du Nord et de l'Ouest, au Moyen-Orient, en Inde, ainsi que dans certaines îles du pacifique (Gessain, 2011; Gessain et Cassar, 2012; Cassar et Gessain, 2017). C'est également le sous-type retrouvé en Roumanie, la seule région endémique en Europe (Mahieux, 2011; Cassar et Gessain, 2017).

Sous-type B ou sous-type d'Afrique Central (prototype EL : Divergent de près de 3% dans la séquence du gène *env* par rapport à la souche japonaise ATK, ce sous-type a été initialement décrit en 1985, chez un patient d'origine zairoise (EL) ayant un ATL (Gessain, 2011; Gessain et Cassar, 2012). Par la suite, plusieurs équipes ont décrit de nouvelles souches de ce sous-type, toujours en Afrique Centrale, avec là encore, des sous-groupes spécifiques de l'origine géographique des isolats (RDC, Gabon, Cameroun...) (Gessain, 2004; Gessain, 2011; Mahieux, 2011).

Sous-type C ou sous-type Mélanésien/Australien : Ce sous-type a été décrit pour la première fois chez des Mélanésiens vivant en Papouasie-Nouvelle-Guinée (PNG), et dans les îles Salomon (Gessain, 2004; Gessain, 2011). Les séquences de ces souches virales divergeaient de près de 6 à 10 % par rapport à la souche prototype ATK (Gessain, 2011; Gessain et Cassar, 2012; Cassar et Gessain, 2017). Cela reflète une ancienne divergence (au moins plusieurs millénaires), avec une longue période d'isolement des populations infectées (Cassar et Gessain, 2017). Actuellement le plus variant des génotypes de HTLV-1, le sous-type Mélanésien a également été décrit chez les

Aborigènes d'Australie et chez les habitants de l'Archipel du Vanuatu (Gessain, 2011; Gessain et Cassar, 2012).

Sous-type D ou sous-type d'Afrique Centrale-Pygmées : Décrit initialement par l'équipe de Mahieux chez trois habitants de la partie ouest de l'Afrique Centrale (Cameroun, Gabon et République centrafricaine), dont deux Pygmées, ce sous-type semble représenter uniquement une faible part des souches virales de HTLV-1 de ces régions par rapport au sous-type B, qui est beaucoup plus fréquent (Mahieux et *al.*, 1997; Gessain, 2011). Cependant, il semble exister des foyers de sous-type D au sud du Gabon et au sud-ouest du Cameroun (Gessain et Mahieux, 2000). Au niveau phylogénétique, ce sous-type occupe une position intermédiaire entre le sous-type B et le sous-type mélanésien (Gessain, 2004; Gessain, 2011).

Sous-types E, F et G : Distincts des sous-types connus, ces génotypes ont été caractérisés de façon unique chez des habitants d'Afrique Centrale (Gabon, Cameroun et Zaïre) (Salemi et *al.*, 1998; Wolfe et *al.*, 2005; Gessain, 2011). Leur fréquence et leur distribution géographique restent encore mal connues de nos jours (Salemi et *al.*, 1998; Gessain, 2011).

II.4.2 Le HTLV-2

Bien que partageant les mêmes voies de propagation que le HTLV-1, le virus HTLV-2 est beaucoup moins répandu, et infecterait 3 à 5 millions de personnes à travers le monde (Roucoux et Murphy, 2004; Wolfe et *al.*, 2005; Gonzalez-Alcaide et *al.*, 2016). Ce virus présente un faible caractère pathogène et n'est associé à aucune hémopathie malgré une homologie de séquences d'environ 65 % avec le HTLV-1 (Gessain, 2004; Gonzalez-Alcaide et *al.*, 2016). Des rares cas de neuromyélopathies primitives proches des TSP/HAM ont néanmoins été décrits chez des individus HTLV-2 séropositifs (Araujo et Hall, 2004; Roucoux et Murphy, 2004; Gonzalez-Alcaide et *al.*, 2016). Le HTLV-2 a également été associé de façon occasionnelle à des neuropathies et des troubles de la vessie (Gonzalez-Alcaide et *al.*, 2016). C'est un virus possédant une répartition géographique assez particulière. En effet, le HTLV-2 est endémique, d'une part, dans de nombreuses populations d'Amérindiens et de rares populations de Pygmées, et d'autre part, chez des toxicomanes aux drogues intraveineuses de nombreuses régions (Gessain, 2004). Tout comme pour le HTLV-1, le HTLV-2 possède des sous-types moléculaires liés à l'origine géographique (Roucoux et Murphy, 2004). A ce jour, quatre principaux génotypes (A, B, C et D) ont été mis en évidence (Roucoux et Murphy, 2004; Gessain, 2011; Gonzalez-Alcaide et *al.*, 2016). Le génotype A est largement distribué chez les toxicomanes aux drogues intraveineuses des Amériques (surtout États-Unis) et d'Europe (Suède, Irlande), mais aussi et plus rarement, dans certaines populations d'Asie, d'Afrique et d'Amérindiens (Gessain, 2004; Roucoux et Murphy, 2004). Le génotype B prédomine clairement dans les populations amérindiennes. Cependant, il est également retrouvé chez des consommateurs de drogues intraveineuses d'Europe (Espagne, Italie...), et de façon sporadique, dans plusieurs régions d'Afrique, dont une population de Pygmées du Sud du Cameroun (Gessain, 2004; Roucoux et Murphy, 2004). Concernant le sous-type C, il est principalement endémique au Brésil, étant à la fois présent dans plusieurs populations d'Indiens mais aussi chez des toxicomanes aux drogues intraveineuses de la région (Gessain, 2004; Roucoux et Murphy, 2004). Le sous-type D n'a été identifié pour le moment qu'au sein des membres d'une tribu de Pygmées (EfeBambuti) isolée. De plus, ce génotype représente le HTLV-2 le plus variant (Roucoux et Murphy, 2004).

Au Gabon, la circulation du HTLV-2 a été démontré dans des études épidémiologiques centrées sur des populations bien définies telles que des populations isolées (Antoine Gessain et *al.* 1994) des femmes enceintes (Nyambi et *al.* 1996; Etenna et *al.*, 2008) ou des personnes âgées (Letourneur et *al.* 1998).

II.4.3 LES VIRUS HTLV-3 ET HTLV-4

Actuellement, le HTLV-3 n'est constitué que de cinq souches, toutes identifiées chez des individus camerounais vivant au contact des forêts tropicales : HTLV-3 Pyl 43, HTLV-3 2026 ND, HTLV-3 Loback 18 et HTLV-3 Cam 2013 AB (Calattini et al., 2005; Wolfe et al., 2005; Calattini et al., 2009; Zheng et al., 2010 ; Rodgers MA et al., 2017). Le HTLV-4 se résume à trois souches isolées au Cameroun (Cam1863LE) et deux chez des individus gabonais qui déclarent avoir été mordus sévèrement par des gorilles (LeBreton et al., 2014; Richard et al., 2016).

II.4.4 LA TRANSMISSION DES VIRUS HTLV

Trois principales voies de transmission ont été définies pour la transmission de ces rétrovirus: la voie verticale (de la mère à l'enfant), la voie sexuelle et la voie sanguine (Mahieux, 2011; Matsuoka et Yasunaga, 2013; Hlela et Bittencourt, 2014; Cassar et Gessain, 2017). Contrairement aux virus de l'immunodéficience humaine dont l'expansion clonale peut se faire, autant à partir d'une particule virale libre, que d'une cellule infectée (par contact cellulaire), les virus HTLV ne prolifèrent que par ce dernier mode de propagation, excepté lors de la primo infection par les cellules dendritiques (Mahieux, 2011; Matsuoka et Yasunaga, 2013; Martin et al., 2016). Trois mécanismes de prolifération par contact cellulaire ont été mis en évidence chez les virus HTLV : la synapse virologique, le biofilm et les conduits cellulaires (figure 8) (Mahieux, 2011; Matsuoka et Yasunaga, 2013; Rizkallah et al., 2015). La transmission de ces rétrovirus requiert donc la présence de cellules viables infectées dans les liquides contaminants (lait maternel, liquide amniotique, sang, fluides sexuels) (Matsuoka et Yasunaga, 2013; Carneiro-Proietti et al., 2014; Rizkallah et al., 2015; Percher et al., 2016). Concernant la transmission verticale, elle se fait principalement lors d'un allaitement prolongé de plus de six mois, avec un taux de transmission de 10 à 25% (Ribeiro et al., 2012; Percher et al., 2016; Oliveira et al., 2017). Certains facteurs de risque peuvent également favoriser la transmission de ces virus lors de l'allaitement, notamment un titre d'anticorps anti-HTLV élevé chez la mère, ainsi qu'une charge provirale importante dans le sang et le lait maternel (Biggar et al., 2006; Etenna et al., 2008; Percher et al., 2016; Oksenhendler et al., 2017; Cassar et Gessain, 2017). La correspondance des antigènes HLA de type I (*Human Leukocyte Antigen type I*) entre la mère et l'enfant a également été décrite comme favorisant la transmission des HTLV lors de l'allaitement (Biggar et al., 2006; van Tienen et al., 2012; Hlela et Bittencourt, 2014). La transmission verticale des HTLV peut néanmoins avoir lieu avant la naissance, de façon transplacentaire. En effet, plusieurs études ont mis en évidence la présence de lymphocytes infectés dans le sang issu de cordons ombilicaux de femmes HTLV-1/2 séropositives (Bittencourt, 1998). Cependant, ce mode de transmission reste assez rare (Hlela et Bittencourt, 2014; Carneiro-Proietti et al., 2014; Percher et al., 2016). Présents également dans les fluides sexuels, les HTLV peuvent se transmettre par contact sexuel (Ribeiro et al., 2012; Percher et al., 2016; Cassar et Gessain, 2017). Il a été montré que la transmission sexuelle du HTLV-1 se fait de façon préférentielle, mais non exclusive, dans le sens homme-femme que dans le sens inverse (Percher et al., 2016; Cassar et Gessain, 2017). Enfin, les HTLV se transmettent par voie sanguine, notamment lors de transfusion de sang total, avec un taux de transmission d'environ 23 à 60 % (van Tienen et al., 2012; Carpentier et al., 2015; Cassar et Gessain, 2017). En revanche, la transfusion de plasma ne permet pas la transmission du virus. En effet, du fait de leur prolifération par contact cellule-cellule, les particules virales de HTLV sont très peu présentes dans le sang à l'état libre (Gessain, 2011; Gessain et Cassar, 2012; Carneiro-Proietti et al., 2014; Rizkallah et al., 2015). La transmission du virus HTLV-2 par l'utilisation de seringues contaminées est très répandue chez les consommateurs de drogue intraveineuse (Araujo et Hall, 2004; Ribeiro et al., 2012). Un autre mode de transmission impliquant des contacts sanguins est la transplantation d'organe (Gessain, 2011; Gessain et Cassar, 2012; Bangham et Matsuoka, 2017).

II.5 LES PATHOLOGIES ASSOCIEES AUX INFECTIONS PAR LES VIRUS HTLV

Les virus HTLV, et plus précisément le HTLV-1, sont associés à plusieurs pathologies, avec cependant des degrés d'association très variables (Tableau I) (Gessain, 2011; Mahieux, 2011; Cassar et Gessain, 2017). Toutes ces pathologies sont relativement rares puisqu'elles ne sont retrouvées que chez 2 à 10 % des individus infectés (Cassar et Gessain, 2017). La leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte (ATL) et la paraparésie spastique tropicale ou myélopathie associée à HTLV-1 (TSP/HAM) sont les deux principales pathologies liées à l'infection par le virus HTLV-1 (Gessain, 2011; Gessain et Cassar, 2012; Baratella et al., 2017; Cassar et Gessain, 2017).

Tableau 2 : résumé des pathologies associées aux HTLV (Tagaya, Matsuoka et al. 2019)

Troubles	Manifestation pathologique	Pronostique et prévalence	Remarques	Thérapie
Leucémie/lymphome	Leucémie des cellule T de l'adulte (ATL)	Leucémie fatale avec 4 sous-types Se produit dans 3 ~ 5% des cas, et dans 20% après une infection néonatale	Se développe après 30 à 50 ans de période de latence	Pas de thérapie standard
Myélopathie	HTLV-1 associé à Myélopathie/ Spastique paraparesis, HAM/TSP.	Progressive, ressemble à la sclérose en plaques se produit dans 0,3 ~ 5% des cas. Plus répandue et rapidement progressive avec des infections associées aux greffes.	Se développe après 20 à 40 ans de période de latence.	Pas de thérapie standard
Immunodéficience	Immunodéficience en lymphocytes T Bronchectasie	Vu même chez les porteurs asymptomatiques. Causant une morbidité et une mortalité élevées chez les autochtones australiens	Plus souvent vu avec le sous-type HTLV-1 c (Mélanésie)	Pas de thérapie standard
Inflammation	Uvéite, arthropathie, dermatite, exocrinopathie, myosite		Causé par les protéines HBZ	

II.6 DIAGNOSTICS ET TRAITEMENT DES INFECTIONS PAR LES HTLV

II.6.1 DIAGNOSTICS

Les méthodes diagnostiques utilisées pour étudier les infections par HTLV, comprennent principalement des dosages sérologiques à la recherche d'anticorps dirigés spécifiquement contre les différents antigènes de HTLV et des dosages d'immuno-absorption enzymatique (ELISA) ou des agglutinations de particules (PA). Les tests de confirmation sont des analyses de l'immunofluorescence (IF) mais surtout immunotransfert protéique (WB).

En outre, la recherche du provirus intégré, dans l'ADN des cellules sanguines périphériques, se fait par PCR qualitative et/ou quantitative. L'ADN génomique dérivé du *Buffy-Coat* peut être soumis à des analyses moléculaires via deux PCR semi-imbriqués amplifiant soit le gène HTLV-1 env, soit les fragments de la région LTR (Filippone, Bassot et al. 2012).

II.6.2 TRAITEMENT

Actuellement, aucun traitement curatif contre les infections à HTLV n'est disponible, seuls les traitements symptomatiques permettent d'améliorer le pronostic de certaines pathologies associées tel que l'ATL et la TSP/HAM (Gessain, 2011; Mahieux, 2011). La combinaison antivirale AZT (azidothymidine)/interféron- α permet de traiter les malades ayant développé les formes leucémiques, chroniques et indolentes d'ATL, avec un taux de survie à cinq ans de 82 % pour la première forme et de 100 % pour les deux autres (Gessain, 2011; Mahieux, 2011). En revanche, il n'existe pour le moment aucun traitement efficace contre la forme lymphomateuse, pour laquelle les patients sont toujours traités par chimiothérapie (Mahieux, 2011; Bangham et Matsuoka, 2017). De même, les traitements utilisés contre la TSP/HAM (corticostéroïdes, stéroïdes anabolisants, vitamine C, molécules antivirales) n'apportent que des améliorations modestes des symptômes, et ce, uniquement pour les patients en phase précoce de la maladie (Gessain, 2011; Mahieux, 2011).

II.6.3 PREVENTION

La prévention des infections par les virus HTLV, notamment celle causée par le virus HTLV-1, responsable de pathologies graves, est absolument fondamentale, en particulier au niveau des régions de forte endémie (Gessain, 2011). L'identification des principales voies de transmission des HTLV a permis de mettre en place différentes méthodes de prévention efficace, essentiellement basées sur la sensibilisation des populations (Gessain, 2011; Mahieux, 2011). L'arrêt ou la diminution de la durée de l'allaitement à moins de 6 mois chez les enfants nés de mères HTLV-1/2 séropositives est une mesure phare dans la prévention de la transmission verticale de ces rétrovirus (Bittencourt, 1998; Hlela et Bittencourt, 2014). Cette mesure, très efficace dans la prévention à long terme de l'ATL, est appliquée dans plusieurs régions endémiques comme le Japon, ainsi que dans certains pays des Caraïbes et d'Amérique du Sud (Gessain, 2011; Miura et Masuzaki, 2017). Toutefois, cette mesure préventive reste difficile à appliquer dans les pays en voie de développement, plus particulièrement en Afrique subsaharienne où l'importante malnutrition des enfants est un véritable problème, ne laissant pas le choix de l'allaitement aux femmes africaines (Gessain, 2011). Par ailleurs, il n'existe à l'heure actuelle, aucun moyen pour prévenir la transmission transplacentaire (Bittencourt, 1998; Miura et Masuzaki, 2017). Comme pour toutes les autres maladies sexuellement transmissibles, il est recommandé l'utilisation d'un préservatif durant le rapport sexuel afin de minimiser le risque de contamination (Gessain, 2011). L'instauration du dépistage systématique des infections à HTLV-1/2 chez les donneurs de sang a permis de diminuer considérablement la transmission de ces virus par transfusion sanguine dans les pays développés (Inaba et al., 1989; Abbaszadegan et al., 2003; Murphy, 2016; Hindawi et al., 2017). Parallèlement au dépistage de sang total, l'utilisation de sang déleucocyté a été mise en place dans différents pays européens (Hlela et Bittencourt, 2014). Comme dans de nombreux pays africains au sud du Sahara, le dépistage systématique du HTLV chez les donneurs de sang et d'organes, ou chez les femmes enceintes n'est pas systématique au Gabon alors que l'existence de maladie génétique très répandue, telle que la drépanocytose, qui expose les patients à de multiples transfusions sanguines ; ou le recours à l'allaitement maternel pour les nourrissons sont autant de facteurs qui peuvent être à l'origine de forte circulation virales dans ce pays. De façon générale. Il n'existe à ce jour aucune mesure de contrôle sur la circulation du HTLV au Gabon si bien que lors des transfusions sanguines par exemple, les conditions de validations du sang du donneur se limitent à la recherche de certaines maladies dites « graves » dont principalement le VIH et les hépatites.

En ce qui concerne la transmission des virus HTLV des primates non humains à l'homme, il est recommandé aux chasseurs et aux individus vivant à proximité des forêts, d'éviter non seulement tout contact de sang avec les animaux retrouvés morts dans la forêt, mais également de se rassurer de ne pas être blessé avant et pendant le dépeçage des animaux tués (LeBreton et al., 2014; Richard et al., 2016).

III. PARTIE II : PROTOCOLE EXPERIMENTALE

III.1 MATERIEL ET METHODE

III.2 POPULATION D'ETUDE

Ce travail est une étude rétrospective majoritairement descriptive, au Centre International de Recherches Médicales de Franceville (CIRMF) du 02 janvier au 20 juin 2019. Le matériel biologique provient de deux études antérieures autorisées par le Comité National d'Ethique du Gabon (CNER) sous le numéro PROT 0011/2013/SG/CNE. La première étude portant sur le paludisme a été menée entre 2015 et 2016 dans les provinces de l'Ogooué LOLO, du Haut-Ogooué et de l'Ogooué-Ivindo; et la deuxième portant sur la drépanocytose, a été menée entre 2017 et 2018, dans les provinces de l'Ogooué LOLO et du Haut-Ogooué. Une autre partie de la cohorte provient des prélèvements que effectués (réalisés par un agent médical habilité comme recommandé par le CNER).

Les critères d'inclusion à cette étude étaient d'être âgé de moins de 15 ans, d'avoir participé aux études antérieures, et être volontaire (avec l'accord parental pour le consentement éclairé). Le temps écoulé entre les différentes études a considérablement limité notre effectif. Afin de garantir la représentativité de notre échantillonnage, pour une précision relative de 20% et une prévalence attendue de 11,5%, nous avons travaillé sur 649 échantillons dont 605 provenant des études antérieures et 44 échantillons que nous avons collectés suivant les contraintes du protocole et qui représente principalement les parents des enfants séropositifs en HTLV. La répartition de la population d'étude selon les différentes provinces a été effectuée par la méthode des quotas suivant le sexe-ratio par province, et les tranches d'âge défini par l'épidémiologie du virus.



Figure 4 : carte du Gabon

Deux bases de données ont été utilisées :

✓ Base de données « Paludisme » : Cette base de données a été constituée à partir des données épidémiologiques renseignées sur les commémoratifs associés à tous les enfants reçus aux centres de santé des différentes provinces entre 2015 et 2017. Parmi les commémoratifs, présenter un symptôme fébrile comptait parmi les critères les plus décisifs.

Une première étape de travail personnel a été de compléter la base de données avec les informations de toutes les fiches de prélèvements réalisées durant l'enquête. Ensuite, le nettoyage a été effectué, car les données contenaient un nombre important d'erreurs de saisie et de données manquantes ; notamment certaines dates, les départements, le sexe ainsi que les informations relatives à l'état de santé et aux contacts des parents. Cette base contenait également un certain nombre de doublons et des cas mal classés.

Les données suivantes ont été collectées :

- Sur la localisation du contact : Année, province, département et le numéro de téléphone des parents.
- Sur les enfants : âge, sexe, durée d'allaitement, et le nombre de transfusion sanguine reçue

✓ La base de données « Drépanocytose » : Cette base de données a été constituée à partir des données épidémiologiques renseignées sur les commémoratifs associés à tous les enfants dont les parents ont consenti à leur inclusion dans la population d'étude des journées portes ouvertes sur le dépistage de la drépanocytose, réalisées chaque année dans les différentes provinces entre 2017 et 2018.

III.3 SUR LE TERRAIN

III.3.1 PRELEVEMENT ET CONSERVATION D'ECHANTILLONS

Les prélèvements avaient été effectués au Centre Médico-social de Lastourville (CMSL), au Centre Hospitalier Régional de Makokou (CHRMKK), au Centre Hospitalier Régional Amissa Bongo de Franceville (CHRAB) et à l'Hôpital de l'Amitié Sino Gabonaise de Franceville (HASG). Pour chaque enfant 5 ml de sang avaient été prélevés par ponction veineuse sur tube EDTA. Après prélèvement, les échantillons avaient été transportés à 4°C, jusqu'au laboratoire pour y être centrifugés pour séparer le plasma et la couche leuco-plaquettaire puis stockés à -80°C jusqu'à utilisation.

III.4 AU LABORATOIRE

III.4.1 ANALYSES SEROLOGIQUES

III.4.1.1.1 DEPISTAGE PAR TEST ELISA

Il s'agit d'un test indirect basé sur la recherche d'anticorps spécifiques dirigés contre les virus HTLV1 et HTLV2. Ce test a été réalisé grâce au kit commercial HTLV1/2 ELISA4.0 (MP Diagnostics, Singapour, Chine).

C'est un test immunologique de type sandwich direct (ELISA de 4^{ème} génération), qui utilise un mélange de protéines virales d'enveloppe E et de membrane M recombinantes et triple recombinante, assurant la détection simultanée de divers anticorps IgA, IgG et IgM dirigés aussi bien contre HTLV-1 que HTLV-2. En raison de sa très grande sensibilité (100%), ce test est généralement utilisé comme test de dépistage

Pour cela, 50 µl de plasma de chaque échantillon ont été incubés avec 40 µl de conjugué (antigène triple de virus HTLV marqué à la peroxydase + PBS) dilué au 1/200^e dans une microplaque à 37°C+ou- 1°C pendant 60mn. A la fin de l'incubation, la microplaque a été lavée avec 200 ml de tampon de lavage (tampon PBS + Tween 20 dilué au 1/20^e) grâce à un laveur de plaque

automatique. Après lavage, 100 µl de substrat (solution colorée contenant du tétraméthylbenzidine, TMB) ont été ajoutés à la microplaque et celle-ci a été incubée de nouveau à 37°C pendant 30 minutes. Les réactions dans chaque puits ont été arrêtées, après les 30 mn d'incubation, par l'ajout de 50 µl d'acide sulfurique (SO₄H₂) 2N.

La densité optique (DO) ou absorbance dans chaque puits a été déterminée grâce au lecteur de plaque TECAN sunrise, à la longueur d'onde de 420 nm. Le calcul d'une valeur seuil (effectué selon les recommandations du fabricant du kit) a rendu possible l'interprétation des résultats. Les échantillons considérés comme positifs étaient ceux dont la DO était supérieure à la valeur seuil calculée.

Valeur seuil (VS) = 0,25 + MCN (moyenne des contrôles négatifs)

III.4.1.1.2 CONFIRMATION SEROLOGIQUE PAR TEST WESTERN BLOT

Ce test permet de détecter de manière spécifique les différents anticorps dirigés contre les protéines recombinantes d'enveloppe, rg46-1 (MTA-1) et rg46-2 (k55), la protéine GD21, et les différentes protéines de la région gag des virus HTLV1 et HTLV2, préalablement fixées sur des bandelettes de nitrocellulose. Avec une spécificité de 89,2% ce test est souvent utilisé comme test de confirmation. Mais en raison du panel de résultat qu'il fournit, il est parfois associé à un test encore plus spécifique tel que la PCR. La confirmation et le typage en HTLV-1 et/ou HTLV-2 des différents échantillons positifs en ELISA ont été réalisés grâce au kit commercial HTLV Blot 2.4 de MP Diagnostics (Singapour, Chine).

Procédure

Afin d'humidifier toutes les bandelettes de nitrocellulose présentes dans le kit, celles-ci ont été initialement mises à incuber pendant 5 min à température ambiante dans des puits avec du tampon de lavage (Tris + Tween 20). Après l'aspiration du tampon de lavage, 2ml de tampon blotting (tampon tris + protéines animales et non animales inactivées par la chaleur + lait écrémé déshydraté) et 20 µl de plasma de chaque échantillon ont été ajoutés aux bandelettes, puis laissés incuber 60mn à température ambiante sur un plateau à bascule. Après l'incubation, les bandelettes ont été lavées, et 2 ml de conjugué (anticorps anti-IgG humain de chèvre couplé à la phosphatase alcaline) ont été ajoutés. Les bandelettes ont été ensuite remises à incuber pendant 60mn à température ambiante sur le plateau à bascule. Enfin, 2ml de substrat (solution de 5-bromo-4-chloro-3-indolyl phosphate et de nitrobleu de tétrazolium) ont été ajoutés, suivi d'une dernière incubation pendant 15mn cette fois, toujours à température ambiante. Les réactions dans chaque puits ont été arrêtées après 15 mn d'incubation grâce à un triple lavage à l'eau distillée et toutes les bandelettes ont été fixées sur une feuille blanche pour le séchage et l'interprétation des résultats. L'interprétation des résultats est résumée dans le tableau suivant :

Tableau 3: Interprétation des profils en western blot

Profil de l'échantillon	Interprétation
GD21, p19gag, (p24gag), rgp46-1	HTLV-1
GD21, (p19gag), p24gag, rgp46-2	HTLV-2
GD21, p19gag, p24gag	HTLV
p19gag, p26gag, p28gag, p32gag, p36gag	HGIP (Indéterminé)
Bande unique ou profil différent de ceux cités ci-dessus	Indéterminé
Aucune bande	Négatif

(): La présence de protéines entre parenthèse est facultative

III.4.2 ANALYSES MOLECULAIRE

L'analyse moléculaire a été effectuée sur tous les échantillons qui avaient été révélés infectés par le HTLV, le HTLV-1 et le HTLV-2 au test de Western Blot. Elle comprend différentes étapes à savoir :

III.4.2.1 EXTRACTION D'ACIDE DESOXYRIBONUCLEIQUE (ADN)

L'ADN a été extrait à partir du Buffycoat des échantillons positifs au Western Blot, à l'aide du kit d'extraction QIAampViral DNA Mini Kit (250) suivant les indications du fabricant. Au total, 12 échantillons ont été extraits manuellement suivant le protocole du Kit. Pour se faire, 20µl de protéine K ont été mises dans des micro-tubes de 1,5ml, auxquels 200µl de Buffycoat et 200µl de Buffer AL ont été ajoutés. Le tout a été vortexé par pulse durant 15s, puis laissé incubé à 56°C pendant quinze(15) minutes. Afin de récupérer les gouttes restées sur les parois des tubes, l'incubation a été suivie d'une légère centrifugation. Après centrifugation, 200µl d'éthanol pur ont été ajoutés au mélange et vortexés par pulse pendant 15s. Le mélange a été ensuite brièvement centrifugé et transvasé dans des mini-colonnes qui sont montées sur des tubes de 2ml et qui contiennent une membrane de silicate servant de filtre pour l'ADN. Puis, après centrifugation à 8000rpm pendant 1 minute, les mini-colonnes sont placées sur de nouveau tube. On y ajoute 500µl de buffer AW1 et on centrifuge le tout à 8000 tours par minute pendant une minute. Après changement de tube, on effectue un second lavage avec 500µl de buffer AW2, en centrifugeant le mélange cette fois à 14000rpm pendant trois(3) minutes. Enfin, après un dernier changement de tube collecteur, on ajoute 100µl de tampon AE et on laisse incubé 15 minutes à température ambiante avant l'ultime centrifugation à 8000rpm pendant une minute. L'ADN a été ensuite récupéré et conservé à -20°C.

Chaque extraction était suivie d'une quantification de l'ADN à l'aide d'un spectrophotomètre « NanoVue plus ». Cet appareil permet de mesurer sur des microéchantillons (<2µl) la quantité d'acides nucléiques présents dans un extrait, l'unité de mesure étant le ng/µl.

III.4.2.2 CONFIRMATION MOLECULAIRE DE L'INFECTION HTLV-1 PAR PCR

La confirmation de l'infection à HTLV-1 a été effectuée par deux PCR semi-nichée en deux étapes chacune (1^{er} et 2nd *round*) à l'aide kit QIAGEN One step (réf qiagen).

Ces étapes ont été réalisées suivant des protocoles préalablement décrits. Le gène amplifié est le gène LTR. Deux couples d'amorces dégénérées ont été utilisés pour chacune des étapes, le couple d'amorce 8255Not/LTRU5E a été utilisé pour le premier round, et le couple 8255Not/420PLTR pour le second round.

Tableau 4: Séquences des amorces utilisées pour l'amplification de la région de 479 pb du gène LTR

Noms	Séquences 5'→3'	spécificité	Orientation
8255Not	TTGAAGAATACACCAACATCCCC-8224	PTLV1	Sens
LTRU5E	CGCAGTTCAGGAGGCACCAC- 8737	PTLV1	Anti-sens
420PLTR	GAACGCGACTCAACCGGCGTGGAT- 8702	PTLV1	Anti-sens

Le premier round consiste, tout d'abord, à préparer un mélange avec les réactifs, dont les proportions sont fonction du nombre d'échantillons à tester. A ce mélange, on ajoute en dernier l'enzyme avant de distribuer le tout dans les différents puits de plaque. Ainsi, 45 µl du mix des produits contenus dans le Kit ont été mélangés avec 5µl d'ADN extrait des échantillons. Les amorces associées dans le mix ont été diluées à une concentration de 10µM. Les réactifs et le programme d'amplification sont présentés ci-dessous (Tableau 5 et 6).

Tableau 5: protocole du 1er round de PCR semi nichée Pour 1 échantillon (volume final = 50µL)

Réactifs	Volume/ réaction	Concentration finale (par réaction)
H20qsp	45 µL	
Tampon 3 Roche (10X)	5 µL	1 x
dNPs(25mM)	0,4 µL	0,2mM
8255not (10 pmoles/µl)	3 µL	30 pmoles
LTRU5E (10 pmoles/µl)	3 µL	30 pmoles
Enzyme LE Roche (5U/µl)	0,75 µL	3,75 U
ADN	5µL	

Tableau 6: Programme d'amplification du Thermocycleur

Température	Temps	Cycle
94°C	2 min	X 1
94°C	30s	
55°C	30s	X 38
72°C	30s	
72°C	5 min	X 1

Le second round utilise le couple d'amorces 8255not/420PTLV également à 10 μ M. Il consiste à ajouter 5 μ l d'ADN prélevés directement dans les produits d'amplification issus du 1^{er} round dans un mix de 95 μ L de réactif. Les réactifs et le programme d'amplification sont présentés dans le tableau 7

Tableau 7: protocole du 2er round de PCR semi nichée Pour 1 échantillon (volume final = 100 μ L)

Réactifs	Volume/ réaction	Concentration finale (par réaction)
H2Oqsp	45 μ L	
Tampon 3 Roche (10X)	5 μ L	1 x
dNPs(25mM)	0,4 μ L	0,2mM
8255not (10 pmoles/ μ l)	3 μ L	30 pmoles
420PLTR (10 pmoles/ μ l)	3 μ L	30 pmoles
Enzyme LE Roche (5U/ μ l)	0,75 μ L	3,75 U
ADN	5 μ L	

Tableau 8: Programme d'amplification du Thermocycleur

Température	Temps	Cycle
94°C	2 min	X 1
94°C	30s	
55°C	30s	X 38
72°C	30s	
72°C	5 min	X 1

A l'issue des différentes PCR, les produits d'amplifications ont été soumis à une électrophorèse sur gel d'agarose.

III.4.2.3 ÉLECTROPHORESE SUR GEL D'AGAROSE

Suivant le protocole d'électrophorèse adapté et validé au laboratoire, les produits d'amplification ont pu être visualisés sur gel agarose à 1,5%.

Pour la préparation du gel, 1,5g d'agarose en poudre a été mélangé avec 100ml d'une solution de Tris Borate EDTA 1X (TBE), et 10 μ l de BEt. Après homogénéisation, chauffer le tout jusqu'à ébullition. Une fois le mélange légèrement refroidi, ajouter 10 μ l de Bromure d'Ethidium (Bet) ; et homogénéiser. Le gel obtenu a été coulé dans un bac à gel, constitué de peignes qui permettent la formation de puits. 10 μ l de produits PCR associés à 2 μ l de bleu de charge ont été introduits dans chaque puits. Les bandes obtenues après migration, ont été révélées par un logiciel informatique nommé Quantum-capt sur un appareil à visualisation UV.

Des résultats observés en électrophorèse, les échantillons qui ont révélé des bandes à la taille attendu (479pb) ont été considérés comme positif en HTLV1.

III.5 OUTILS STATISTIQUES ET INFORMATIQUES

La plupart des cartes présentées ont été réalisées à l'aide de trois logiciels libres : QGIS 2.14. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide des logiciels Rstudio et Excel 2007. Le risque d'erreur de première espèce alpha accepté pour les tests statistiques a été fixé à 5 %. Les caractéristiques sociodémographiques de l'infection à HTLV-1 au sein de la population d'étude ont été comparées en utilisant pour l'analyse univariée les tests exacts de Fisher (pour les petits effectifs) et χ^2 (X^2), les odds ratios (ORs) ont été obtenus avec un intervalle de confiance de 95%. Le seuil de p-value $< 0,05$ a été utilisé pour l'inclusion dans la régression logistique.

IV. RESULTATS

IV.1 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUE DE L'INFECTION HTLV

IV.1.1 ECHANTILLONNAGE

Au cours de cette étude, nous avons collecté 605 échantillons sanguins répartis dans 3 provinces comme suit : 252 (41,6%) du Haut Ogooué, 237 (39,2%) de l'Ogooué Ivindo et 116 (19,2%) de l'Ogooué Lolo (Figure 07). Le sex-ratio était établi à 1,1 garçons/fille.

Le Tableau 9 présente les principales caractéristiques de la population d'étude suivant, la province d'origine, le sexe, et l'âge des enfants. Suivant les données épidémiologiques du virus HTLV-1, la population d'étude a été répartis en trois(3) classes, stratifiées, dont la tranche d'âge de 0 à 1 an, (phase d'allaitement), de 1 à 12 an (phase présexuelle), et de 12 à 15 ans (en phase de puberté, potentiellement sexuelle)(Figure 06). La tranche d'âge la plus représentative est celle des enfants de 1 à 12 ans qui regroupe 508 enfants (84% [80,8%; 86,8%]). La figure 5 représente la répartition de l'échantillonnage.

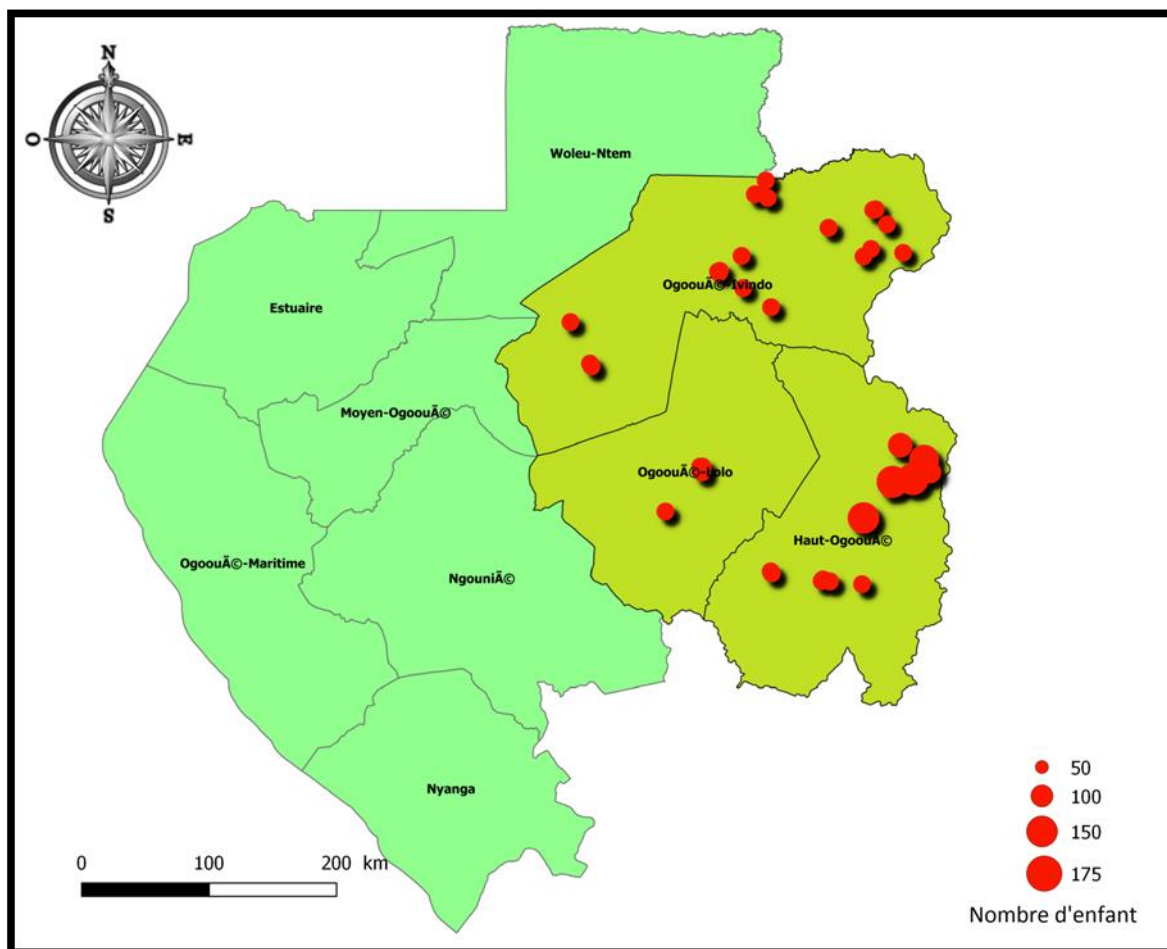


Figure 5: répartition de la population d'enfant de moins de 15 ans sur le territoire Gabonais

Tableau 9 : caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude

Caractéristiques	Provinces			Total
	Haut Ogooué N= 252(41,6%)	Ogooué Ivindo N= 237(39,2%)	Ogooué lolo N= 116(19,2%)	
sexe				
Garçon	122	131	65	318(52% [48% ; 57%])
Filles	130	106	51	287(47% [43% ; 51%])
Sex-ratio	0,9	1,2	1,3	1,1
Zone d'habitation				
Urbaine	122	184	113	419(69,2% [65,4% ; 72,9%])
Rurale	130	53	3	186(30,7% [27,1% ; 34,6%])
Tranche d'âge				
[0-1)	12	0	0	12(2% [1% ; 3,4%])
[1-12)	191	214	103	508(84% [80,8% ; 86,8%])
[12-15]	49	23	13	85(14% [11,4% ; 17,1%])

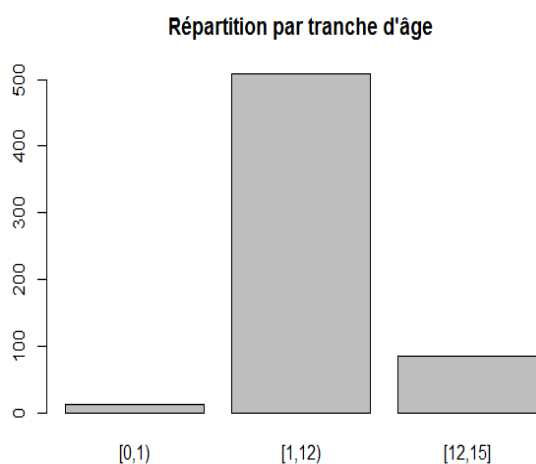


Figure 6 : répartition de la population d'enfant de moins de 15 ans par tranche

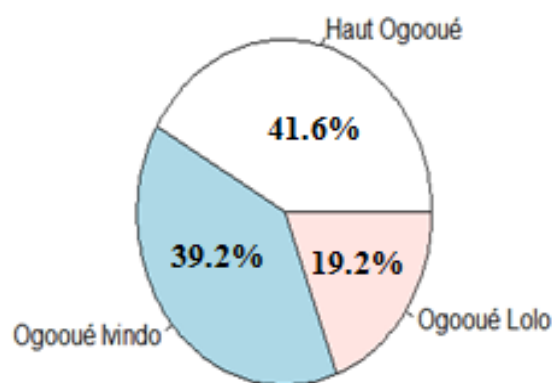


Figure 7 : répartition de la population d'enfant de moins de 15 ans par province

La population d'étude était constituée à 52,6% de garçons (IC95%) [48,7%, 56,6%] contre (47% [43% ; 51%]) de fille. Le département d'origine des enfants est présenté en l'annexe 7. Le département de l'Ivindo semble majoritairement représenté avec 34% d'enfants [30,3% ; 38%]. 69,2% [65,4% ; 72,9%] d'enfants ont été prélevés en zone urbaine, contre 30,7% [27,1% ; 34,6%]

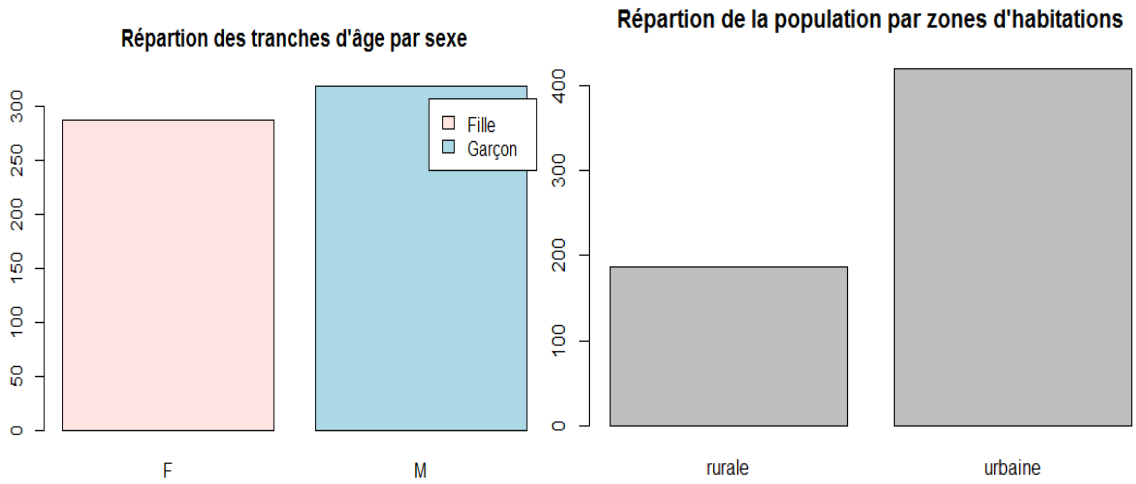


Figure 8 : répartition de la population d'enfant de moins de 15 ans par sexe

Figure 9 : répartition de la population d'enfant de moins de 15 ans par zone d'habitation

IV.2 ETUDE DES TAUX DE PREVALENCE

IV.2.1 DEPISTAGE PAR TEST ELISA

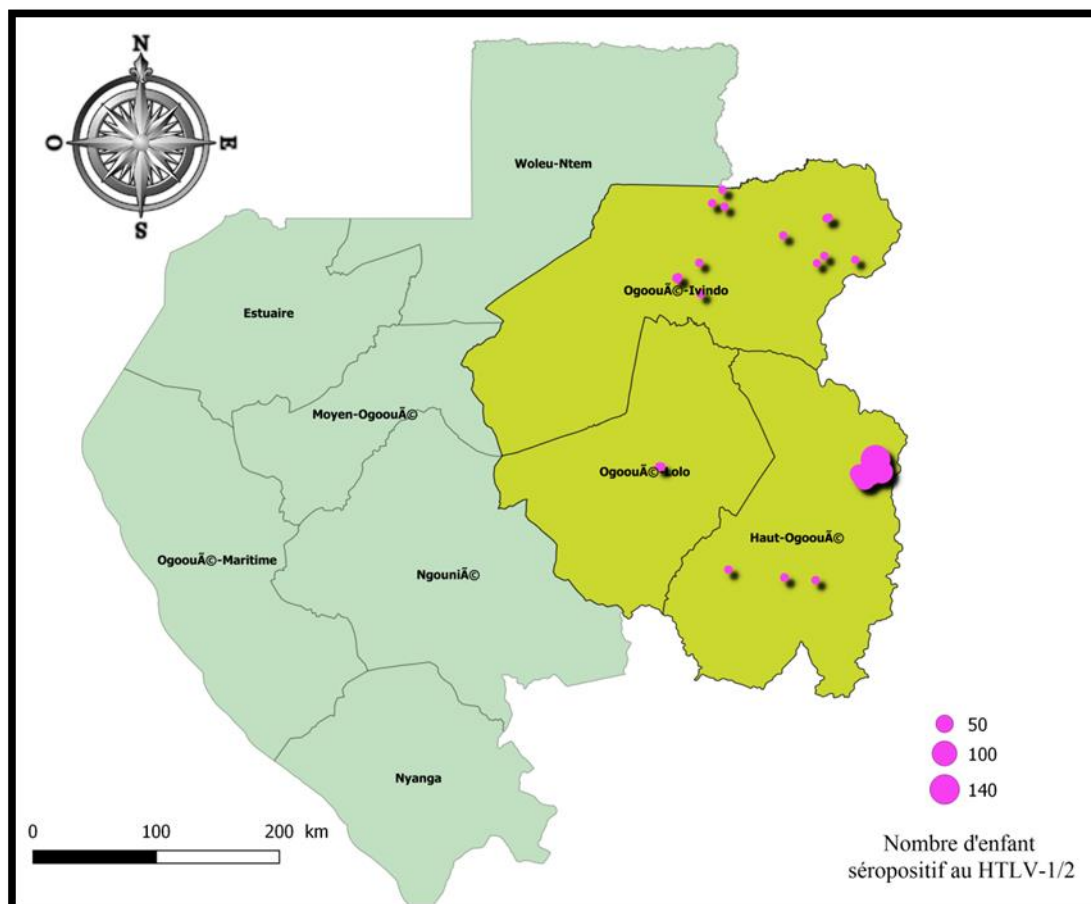


Figure 10: répartition des 103 enfants dépistés séropositif à l'infection de HTLV-1/2 au test ELISA dans les provinces d'études

Sur 605 échantillons testés en ELISA, 103 étaient contrôlés positifs selon les critères de positivité du fabricant du kit, soit une séoprévalence de 17% [14,1% ; 20,3%]. Aucune différence significative n'a été observée entre les taux d'infections dans la sous population des garçons et des filles (OR= 1 [0,6 ; 1,5]), avec respectivement 17,3% [13,3% ; 21,9%] et 16,7% [12,3% ; 21,5%] (tableau 10). De même, aucune différence significatives n'a été observées entre les tranches d'âge de la population d'étude; (OR1=1,6 [0,4 ; 6,6], OR= 0.8 [0,2 ; 3]) (tableau 10).

Tableau 10: Résultats du dépistage sérologique de l'infection à HTLV-1/2 dans la population d'étude au test ELISA

caractéristiques	ELISA			ORs Bruts (IC _{97,5%})	p. value
	Total	Positifs	Prévalence		
Population d'étude	605	103	17% [14,1% ; 20,3%]		
Province					
Haut Ogooué	252	39	15,5% [11,2% ; 20,5%]	NA	0,997
Ogooué Ivindo	237	55	23,2% [18% ; 29,1%]	5 [1,6 ; 15]	0,005*
Ogooué Lolo	116	9	7,7% [3,6% ; 14,2%]	1(ref)	
sexe					
Garçon	318	55	17,3% [13,3% ; 21,9%]	1 [0,6 ; 1,5]	0,96
Fille	287	48	16,7% [12,3% ; 21,5%]	1(ref)	
Zone d'habitat					
Urbaine	419	68	16,2% [12,8% ; 20,1%]	0,3 [0,1 ; 0,5]	0,0003*
Rurale	186	35	18,8% [13,5% ; 25,2%]	1(ref)	
Tranches d'âge					
[0-1[12	1	8,3% [0% ; 38,5%]	1(ref)	
[1-12[508	84	16,5% [13,4% ; 20%]	1,6 [0,4 ; 6,6]	0,99
[12-15]	85	18	21,2% [13,1% ; 31,4%]	0,8 [0,2 ; 3]	0,99

La répartition de l'infection par province montre une séroprévalence dans l'Ogooué Ivindo de 23,2% [18% ; 29,1%] (tableau 10), significativement différente de celle de l'Ogooué Lolo 7,7% [3,6% ; 14,2%], (OR= 5 [1,6 ; 15], p-value : 0,005) (figure 10). Selon les zones d'habitation, il ressort que l'infection est significativement différente en zone urbaine 16,2% [12,8% ; 20,1%](tableau 10), (OR= 0,3[0,1 ; 0,5])(figure 10).

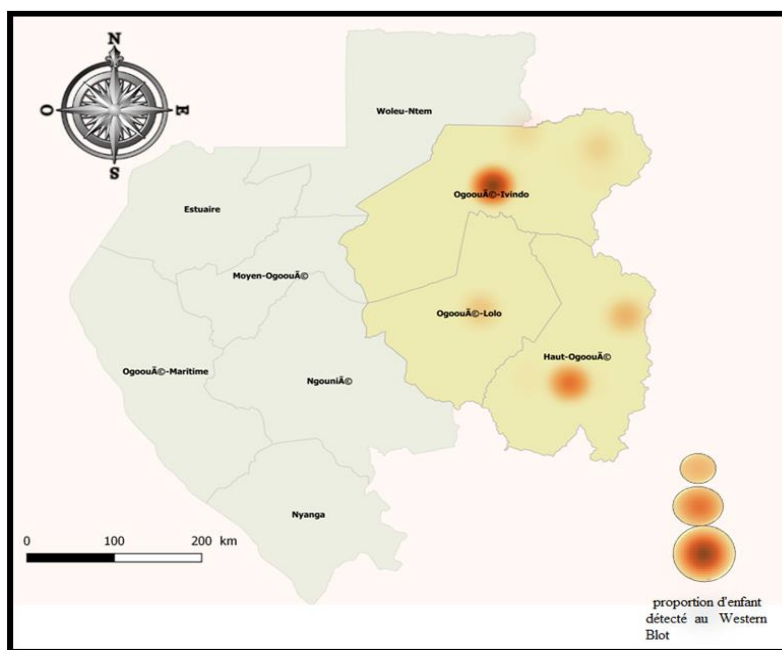


Figure 11: Densité de séroprévalence de l'infection de HTLV-1/2 obtenue au test ELISA chez les enfants par province

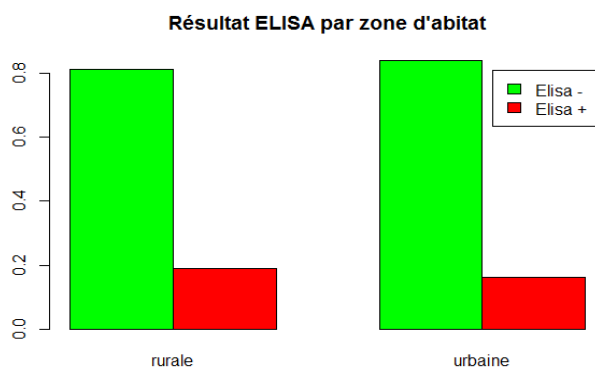


Figure 12: taux de séroprévalence de l'infection de HTLV-1/2 obtenue au test ELISA chez les enfants par zone d'habitation

IV.2.2 CONFIRMATION PAR WESTERN BLOT

IV.2.2.1.1 PREVALENCE SUIVANT LES CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES DE LA POPULATION

Parmi les 103 échantillons contrôlés positifs au test ELISA, 15 soit un taux de positivité de 14,6% [8,4% ; 22,9%] ont été confirmé par western Blot. L'analyse univariée n'a démontré aucune différence significative entre les taux d'infections des HTLV suivant les caractéristiques sociodémographiques de la population (tableau 11). Une comparaison entre le taux de positivité du test et les données sur la transfusion sanguine des enfants, nous permet d'observer une différence significative de ces pourcentages au sein de notre population (OR= 7,6 [1,9 ; 32,1], p-value < 0,002)

Tableau 11 : Résultats de la confirmation sérologique de l'infection à HTLV-1/2 de la population d'étude au test western blot

caractéristiques	Western Blot		
	Total	Positifs	Pourcentage de positivité
Population de positif au test ELISA	103	15	14,6%
Province			
Haut Ogooué	39	5	12,8%
Ogooué Ivindo	55	9	16,4%
Ogooué Lolo	9	1	11,1%
sexe			
Garçon	55	8	14,5%
Fille	48	7	14,6%
Zone d'habitat			
Urbaine	68	8	11,8%
Rurale	35	6	17,1%
Transfusion			
OUI	17	7	41,2%
NON	7	3	42,8%
Tranches d'âge			
[0-1[1	0	0%
[1-12[84	12	14,3%
[12-15[18	2	11,1%

IV.2.2.1.2 PREVALENCE SUIVANT LE TYPE DE HTLV

Les résultats du tableau 12 ci-dessous montrent que sur les 103 échantillons révélés positifs en sérologie ELISA pour le HTLV (tableau 10), 9 enfants soit 1,5% [0,7% ; 2,8%] présentent un profil de l'infection par le virus HTLV-1 et 2 enfants (0,3% [0% ; 1,2%]) ont un profil de HTLV-2. On note aussi 4 échantillons (0,7% [0,2% ; 1,7%]) avec un profil caractéristique d'une infection par les virus de type HTLV. Conformément à l'interprétation prévue par le fabricant, certains profils ne correspondant ni au HTLV, HTLV-1, et HTLV-2 sont classés comme indéterminé ((rgp46-I et II, GD21, p24/p24, p19, GD21.....) (Tableau 3). Ainsi, 74 individus soit 12,2% [9,7% ; 15,1%] des 103 échantillons contrôlés positifs en ELISA ont des profils indéterminés en Western Blot. Suivant les mêmes recommandations d'interprétation, Les échantillons n'ayant montré aucune bande interprétable, (absence de réactivité avec les protéines d'enveloppe, de la matrice ou de la capside,) ont été déclarés négatifs (2,3% [1,3% ; 3,8%]). Le tableau 12 représente la répartition des types de virus HTLV par province, sexe et tranche d'âge (Tableau 12)

Tableau 12 : Répartition des résultats de la confirmation sérologique de l'infection à HTLV-1/2 de la population d'étude au test western blot selon les différents profils du test Western Blot

Résultats		Prévalence	Répartition des différents types de HTLV par									
statut	typage		Province			Tranche d'âge			sexe		Zone d'habitation	
			H. Ogooué	Og. Ivindo	Og.Lolo	[0, 1)	[1, 12)	[12,15]	F	M	Rurale	Urbaine
Positif	HTLV	0,7% [0,2% ; 1,7%]	1	3	0	0	3	1	2	2	2	2
	HTLV1	1,5% [0,7% ; 2,8%]	4	4	1	0	7	2	5	4	2	7
	HTLV2	0,3% [0% ; 1,2%]	0	2	0	0	2	0	0	2	2	0
IND	IND	12,2% [9,7%; 15,1%]	24	45	5	0	63	11	33	41	28	46
Négatif	NEG	2,3% [1,3% ; 3,8%]	10	1	3	1	9	4	8	6	1	13

IV.2.3 DISCRIMINATION DE HTLV-1 PAR PCR

Comme annoncé dans la section Matériel méthode, nous avons testés l'ensemble des échantillons contrôlés positifs en western Blot. Cependant, sur les 15 enfants contrôlés positif en western Blot à partir du plasma, nous ne disposions pas du buffy-coat pour toute la cohorte (nécessaire pour les tests moléculaire). A l'issue de la deuxième campagne d'échantillonnage organisée pour compléter le matériel biologique, certains échantillons ont été complétés en buffy-coat mais 5 enfants étaient introuvables ou refus des parents de les prélever. Ainsi, la phase de PCR dont l'utilisation des amorces spécifiques permettant l'amplification de HTLV-1 seulement n'a porté que sur 10 échantillons. La répartition de ces 10 échantillons disposant du matériel buffy-coat était 7 HTLV-1, 2 HTLV-2 et 1 HTLV par western-Blot.

A l'issue de cette phase moléculaire, les 7 échantillons présentant le profil HTLV-1 (Tableau 12) ont été confirmés par PCR. Le tableau 13(a et b) présente la répartition sociodémographique du virus HTLV-1

Tableau 1 3(a) : Répartition de la prévalence de l'infection à HTLV-1 suivant les caractéristiques sociodémographiques de la population d'enfant de moins de 15 ans participant à l'étude

PATHOGENE	PREVALENCE	SEXE		TRANCHE D'ÂGE		
		Garçon	Fille	[0, 1)	[1, 12)	[12,15]
HTLV-1	1,5% [0,7% ; 2,8%]	1,3% [0,3% ; 3,2%]	1,7% [0,6% ; 4%]	0%	1,4% [0,6% ; 2,8%]	2,4% [0,3% ; 8,2%]

Tableau 1 3(b) : Répartition de la prévalence de l'infection à HTLV-1 suivant les caractéristiques sociodémographiques de la population d'enfant de moins de 15 ans participant à l'étude

PATHOGENE	PROVINCE			ZONE D'HABITATION	
	Haut Ogooué	Ogooué Ivindo	Ogooué Lolo	rurale	urbaine
HTLV-1	1,6% [0,4% ; 4%]	1,7% [0,5% ; 4,3%]	0,9% [0% ; 4,7%]	1,1% [0,1% ; 3,8%]	1,7% [0,7% ; 3,4%]

La prévalence du HTLV-1 a été estimée à **1,5% [0,7% ; 2,8%]** au sein de notre population d'étude. Parmi les sexes, les filles sont plus infectées à raison de **1,7% [0,6% ; 4%]**, contre **1,3% [0,3% ; 3,2%]** chez les garçons. Selon les tranches d'âges, celle de 12 à 15 ans présente plus d'enfants infectés par ce virus, dans ces provinces (**2,4% [0,3% ; 8,2%]**) (**Tableau 13a**). La répartition de l'infection en fonction des zones d'habitation, montre que les enfants des zones urbaines sont plus infectés (**1,7% [0,7% ; 3,4%]**) que ceux des zones rurales. Par province, la province de l'Ogooué Ivindo est la plus infectée (**1,7% [0,5% ; 4,3%]**) (**Tableau 13b**)

IV.3 ETUDE DES MODES DE TRANSMISSION

Pour analyser les potentiels modes de transmission des infections recensés dans notre étude, une nouvelle campagne d'échantillonnage centrée sur l'environnement familial de nos sujets diagnostiqués positifs a été organisée. Parmi les 7 enfants HTLV-1, seuls 6 couples mère-enfant(s) ont été prélevés (l'une des mères, soit la famille 092 ayant refusé de participer à l'étude). Sur les 6 familles étudiées, seule les mères des familles 209 et 093, ont été diagnostiquées positive au HTLV-1, de même que l'infection a été confirmée chez les deux enfants. Les deux pères quant à eux sont négatifs. Toutefois, Pour les autres familles 67D, 66D, 163,092 et 43D l'infection a été confirmée chez les quatre enfants. Par contre les quatre pères ici n'ont pas souhaité participer à l'étude. La figure x présente les pédigrées des familles étudiées sur la base des résultats des PCR.

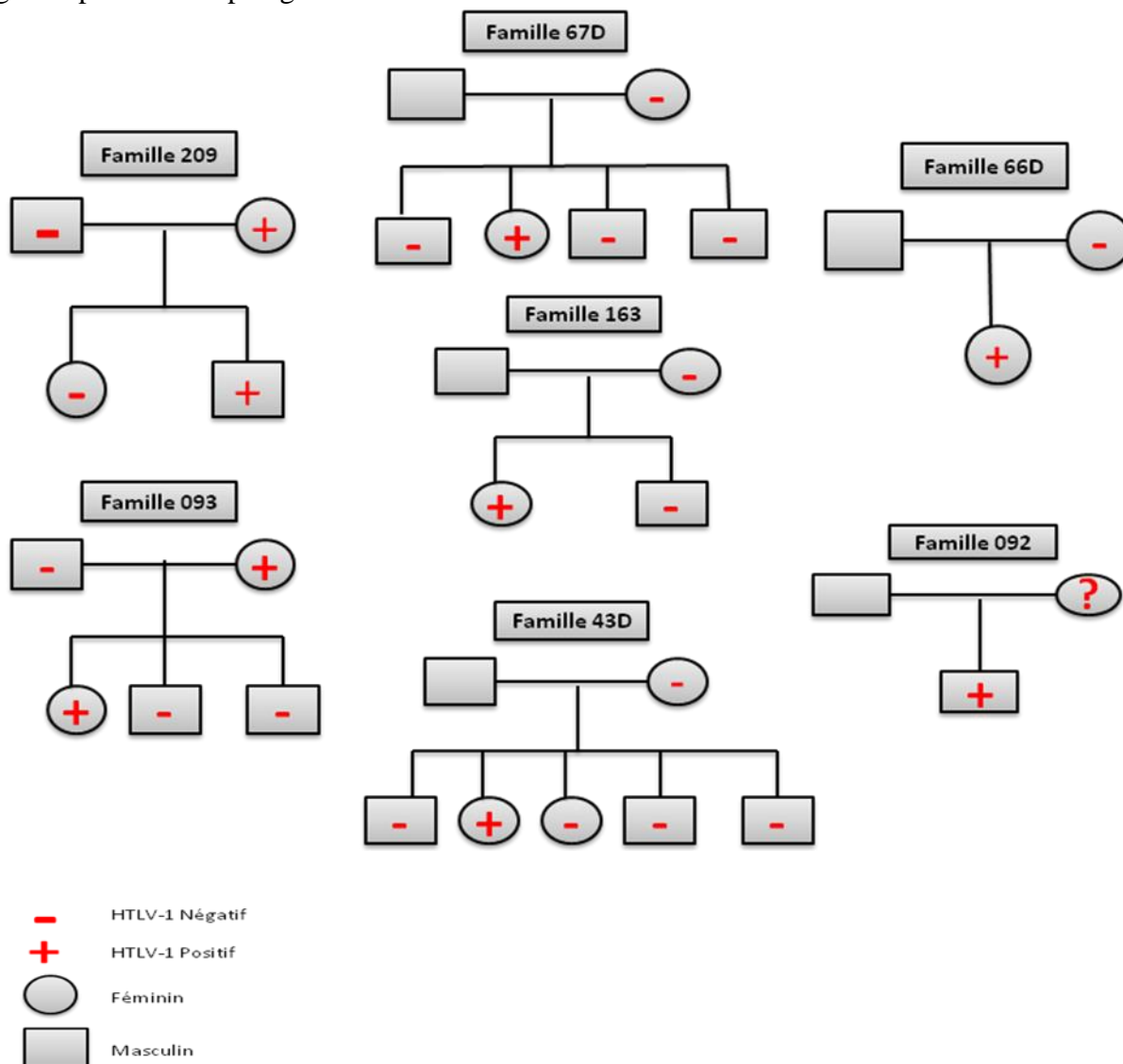


Figure 13: Répartition de l'infection à HTLV-1 suivant la généalogie d'enfants confirmés positif au test de Western Blot

Chez les couples mères-enfants contrôlés positives (familles 209 et 093), les enfants ont été allaités durant 1 an et transfusés à plusieurs reprises (2 et 3 fois). Chez les enfants contrôlés positifs mais dont les mères sont négatives, on distingue le groupe d'enfant allaités et transfusés (familles 66D, 67D et 43D) et celui d'enfant allaités mais non transfusés (familles 163 et 092) (tableau 14).

Tableau 14: Données sur les statuts maternels, l'allaitement infantile et le nombre de transfusions sanguine des enfants confirmés positifs à l'infection de HTLV-1 au test Western Blot

ID	Age	sexe	allaitement	transfusion	WB	PCR	Province
Mère 163	26	F			NEG		
MKKCHR0000163	6	F	9 mois	NON	HTLV1	1	Ogooué Ivindo
Mère 66D	35	F			NEG		
66 D	9	F	1 mois	4 fois	HTLV1	1	Haut Ogooué
Mère 67D	45	F			NEG		
67 D	15	F	1 an	4 fois	HTLV1	1	Haut Ogooué
Mère 43D	38	F			NEG		
43 D	8	F	3 mois	4 fois	HTLV1	1	Haut Ogooué
Mère 209	46	F			HTLV1	1	
MKKCHR0000209	6	M	1 an	3 fois	HTLV1	1	Ogooué Ivindo
Mère 093	28	F			HTLV1	1	
MKKCHR000093	5	M	1 an	2 fois	HTLV1	1	Ogooué Ivindo
Mère 092		F			Non renseigné		
LTV17-CM092	5	M	1 an	NON	HTLV1	1	Ogooué Lolo

IV.3.1 ANALYSE DE SEQUENCES

Des fragments de séquence de 456pb du gène LTR du HTLV-1 ont été obtenus chez deux couples mère/enfant : familles 209 et 093, toutes prélevées dans la province de l'Ogooué-Ivindo. La comparaison génétique a indiqué que les séquences de la mère et de l'enfant issus de la famille 209 sont 100% identiques (figure 14), de même que celles de la famille 093 (figure 15).

```

MKK209M TCCCTGCTTCACAGACGGAAGGGATTTATTTTCCCTTTGGATCTGCCATAACTCAGGTT CAGGGAAGGCTGTGATCT
MKK209E .....

MKK209M CCCTCACTGCAGCTACCTAGCCCCAGGCCAGGGAGCCAGGGCTGCTGTTTTTAGAGCACCTGAGTAACTTCAAGTT
MKK209E .....

MKK209M TCGAGAGTCATCTATAAAAAGTCTTAGTCTTCAACCCTTTATTCTGTGGAYAAGGTGAAAAGAGTGGTGCCTCCTGA
MKK209E .....

MKK209M CTGCG
MKK209E .....

```

Figure 14 : Comparaison des séquences virales de HTLV-1 de la mère (MKK209M) et de l'enfant (MKK209E) de la famille 209, à l'aide du logiciel MEGA 6.

```

MKK093M TGTCCCCCTGAAAACGAATCATACGCTCAGACCTCCGGGAAGCCACCGGGTAACCACCCATTTCTCCC
MKK093E .....

MKK093M CAA GCCGTCTTCAGGCGTTGACGACTACCCCTCACCTCAAAAATTTTTTCATGGCACGCATACGGCTCAA
MKK093E .....

MKK093M AGGAGTCTATAAAAAGCGTGGAGACAGTTCAAGGAGGAGGCTCGCTTCTTTCCCTCACGCGCCTGCCGCCC
MKK093E .....

MKK093M CCGCCATCCACGGCCGGTTGAGTCGCGTTC
MKK093E .....

```

Figure15 : Comparaison des séquences virales de HTLV-1 de la mère (MKK093M) et de l'enfant (MKK093E) de la famille 093, à l'aide du logiciel MEGA 6.

V. DISCUSSION

Cette étude a évalué la séroprévalence et les modes de transmission du HTLV-1 chez 605 enfants de moins de 15 ans dans trois provinces du Gabon. Estimée globalement à 1,5%, la prévalence varie d'une province à une autre : 1,7% [0,5% ; 4,3%] dans le l'Ogooué-Ivindo, 1,6% [0,4% ; 4%] dans le Haut-Ogooué et 0,9% [0% ; 4,7%] dans l'Ogooué-Lolo. De manière détaillée, 1,5% d'enfants sont infectés par le HTLV-1 ; 0,3% par le HTLV-2; 0,7% par le HTLV et 12,2% d'indéterminés et 2,3. Les principaux modes de transmission mis en évidence sont la transmission verticale, de la mère à l'enfant, et la transmission par transfusion sanguine.

V.1.1 REPRESENTATIVITE DE L'ECHANTILLONNAGE

Le choix de 605 échantillons a été validé par le tableau 4,2 du livre « épidémiologie appliquée 4^{ème} édition », déterminant les effectifs nécessaires pour une enquête descriptive à visée quantitative selon la précision relative et la prévalence attendue. Toutefois, pour palier à l'insuffisance d'échantillons collectés lors de précédentes études dans la province du Haut Ogooué, des échantillons supplémentaires de la province de l'Ogooué Ivindo ont été ajoutés pour combler les effectifs. Ce qui constitue un biais d'échantillonnage pour notre étude. Ces études étaient menées sur le paludisme et le critère d'inclusion « avoir un état fébrile » constitue un biais de sélection car représente un facteur sélectif et limitant de l'effectif de la présente étude.

Une première étape dans le travail personnel consistait à compléter la base de données avec les informations de toutes les fiches de prélèvements réalisées durant l'enquête. Ensuite, un nettoyage a été effectué, car les données contenaient un nombre important d'erreurs de saisie et de données manquantes ; notamment certaines dates, leurs départements, le sexe ainsi que les informations relatives à l'état de santé et aux contacts des parents. Cette base contenait également un certain nombre de doublons et des cas mal classés. Ce qui peut constituer pour nous un biais de classement

Aussi, L'âge limite d'inclusion à notre étude a été fixé à 15 ans afin de limiter les effets de la transmission par voie sexuelle dans les modes de transmission et se concentrer sur l'allaitement maternel et la transfusion sanguine. Les effectifs ont été divisés en trois tranches d'âge suivant l'épidémiologie du virus. En effet, la première classe de 0 à 1 an est inférieure à l'âge moyen de séroconversion (18 mois) chez les enfants nés de mères séropositives HTLV-1 (Sugiyama et al. 1986)et constituée d'enfants pour la plupart encore sous allaitement. La deuxième tranche de 1 à 12 ans, constitué d'enfants n'ayant pas encore eu de rapport sexuel, et la troisième tranche de 12 à 15ans constituée d'enfant en phase de puberté.

V.1.1 TESTS STATISTIQUES, ET REPRESENTATIONS GRAPHIQUES

La plupart des cartes présentées ont été réalisées à l'aide de trois logiciels libres : QGis 2.14, ce logiciel permet la représentation de la répartition de l'échantillon sur le territoire et selon certaine caractéristique sociodémographiques qui lui y sont associées. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide des logiciels Rstudio et Excel 2007. Le risque d'erreur de première espèce alpha accepté pour les tests statistiques a été fixé à 5 %. Les caractéristiques sociodémographiques de l'infection à HTLV-1 au sein de la population d'étude ont été comparées par analyse multivariée. Pour les tests ELISA et western Blot, un model glm, a été effectué afin de pouvoir prendre en compte l'interdépendance des différences variables. Pour l'analyse univariée, le test exact Chi² (X²), pour les pourcentages obtenus au test Western Blot dont les effectifs théoriques étaient supérieur à cinq (5) et un test exact de Fisher, pour la comparaison de pourcentage dont au moins un des effectifs théoriques est inférieur à 3 comme c'est le cas de nos pourcentages en PCR. Les odds ratios (ORs) ont été obtenus avec un intervalle de confiance de 95%. Le seuil de p-value < 0,05 a été utilisé pour l'inclusion dans la régression logistique.

La prévalence générale de 2,5% chez les enfants des trois provinces du Gabon confirme la circulation des virus HTLV à l'état endémique dans ce pays d'Afrique centrale. Aussi, la séroprévalence en HTLV-1 (1,5 %) chez ces enfants était plus faible que celle obtenue par d'autres auteurs, 2,4% (Delaporte et al. 1988) et 4,7% (Berteau et al. en 1994) Cette différence peut être expliquée par deux raisons. La première concerne les critères de séropositivité qui différaient entre les études antérieures et celle-ci. Alors que l'interprétation des résultats était basée sur des critères moins rigoureux, à savoir, une réactivité contre au moins une des protéines suivantes : p19, p24 et p53, associée à la réactivité contre la gp46 et/ou la gp21 (Berteau et al., 1994), au cours de la présente étude, les techniques de sérologie utilisées ont été associées en série afin de pouvoir augmenter à 99,99% la spécificité globale de détection, comme réalisé dans les études précédentes (Djuicy et al. 2018) (voir le chapitre des matériels et méthodes). C'est le cas du test ELISA utilisé pour le dépistage de l'infection à HTLV et le Western Blot pour la confirmation (Caron et al. 2018). La deuxième raison est liée à la séroprévalence observée chez les femmes enceintes au Gabon (Etenna et al., 2008 ; (Pegha Moukandja et al. 2017). En effet, dans ces études chez les femmes enceintes, la séroprévalence du HTLV-1 a été estimée de 2,1% à 3% dans les régions étudiées. Ainsi, du fait de l'exclusion de la transmission par voie sexuelle chez les enfants, la séroprévalence dans cette tranche d'âge devrait refléter à peu près celle observée chez les femmes enceintes de ces mêmes régions, avec un taux de transmission de 10 à 25 % comme décrit dans la littérature, ou pour être plus précis, de 15 % tel que rapporté par Nyambi et al. en 1996 dans la province du Haut-Ogooué (Nyambi et al., 1996).

Il faut toutefois noter que l'infection par province montre une séroprévalence de 23,2% dans l'Ogooué Ivindo [18% ; 29,1%], significativement différente de celle de l'Ogooué Lolo 7,7% [3,6% ; 14,2%] (OR= 5 [1,6 ; 15], p-value < 0,005) au risque d'erreur de 5% (figure 10, tableau 10). Dans une étude antérieure, sur les adultes, Djuicy et collaborateurs (Djuicy et al. 2018) ont montré que la province de l'Ogooué-Ivindo affiche une forte prévalence avec 14%, suivie de l'Ogooué-Lolo avec 11% et du Haut-Ogooué avec 9,5%. Selon les zones d'habitation, il ressort que cette infection est significativement différente en zones rurales 18,8% [13,5% ; 25,2%] qu'en zones urbaines, au risque d'erreur de 5% (OR= 0,3[0,1 ; 0,5], p. value < 0,0003). Cette observation peut s'expliquer par le fait qu'en zone urbaine, les populations sont plus informé des risques sanitaires et on plus tendance à se protéger lors des rapports sexuelles car les préservatifs y sont plus accessibles. De plus, 69,2% [65,4% ; 72,9%] d'enfants ont été prélevés en zone urbaine, contre 30,7% [27,1% ; 34,6%].

L'infection par le HTLV-2 a été aussi décrite dans cette étude, même si c'est à une faible prévalence (0,3%). Comme rapporté dans la majorité des études réalisées au Gabon, cela montre que le HTLV-1 est prépondérant, mais que le HTLV-2 est également présent (Delaporte et al., 1991, Bertherat et al., 1998, Etenna et al., 2008, Djuicy et al., 2018; Caron et al., 2018). De ce fait, le virus HTLV qui n'a pas pu être typé en western blot au cours de l'étude pourrait être un HTLV-1. Une confirmation par amplification génique n'a pas pu être faite du fait de la focalisation sur la transmission mère-enfant dont les couples concernés étaient infectés par le HTLV-1.

Dans cette étude, la tranche d'âge la plus représentée est celle des enfants de 1 à 12 ans qui regroupe 508 enfants (84% [80,8% ; 86,8%]), la population d'étude était constituée de 1,1 fois plus de garçon que de fille. Toutes ces caractéristiques sociodémographiques de la répartition de la population sont conformes (identiques à celle de la population gabonaise dans les trois provinces investiguées (« Recensement-general-de-la-population-et-des-logements-de-2013-RGPL - Recherche Google » s. d.)

Comme pour les adultes au Gabon, il n'existe pas, de différence statistiquement significative de l'infection à HTLV-1 en fonction du sexe chez les enfants (Delaporte et al., 1991, Delaporte et al., 1993, Berteau et al., 1994, Bertherat et al., 1998). Ce résultat est en contradiction avec celui

obtenu dans une étude réalisée en 2009 au Japon. En effet dans cette étude, Eshima montre que les garçons sont majoritairement plus infectés que les filles durant l'enfance et soutient ce résultat par le fait que l'incidence de l'ATL soit de façon générale plus élevée chez les hommes que chez les femmes (Eshima et al., 2009). Cependant peu d'études confirment cette hypothèse, la séroprévalence chez les filles et les garçons, variant d'une étude à une autre (Bertheau et al., 1994, Olaleye et al., 1999; Ureta-Vidal et al., 1999, Carles et al., 2004). Dans notre étude, comme cela a été suggéré dans celle de Delaporte et al. (17 positifs sur 610 testés), la séroprévalence indépendante du genre pourrait être due au faible effectif des enfants séropositifs (Delaporte et al., 1993). De même, il n'existe pas de différence de la séroprévalence de l'infection à HTLV-1 en fonction de l'âge dans notre étude. Ce résultat corrobore avec ceux rapportés par un grand nombre d'études réalisées chez les enfants et les adolescents concernant l'infection à HTLV-1 (Delaporte et al., 1993, Kashiwagi et al., 2004).

Parmi les 103 échantillons contrôlés positifs au test ELISA, 15 échantillons soit un taux de positivité de 14,6% ont été confirmés par western Blot. Ce faible taux de confirmation peut s'expliquer par la présence dans nos effectifs, d'individus sélectionnés sur la base de syndrome fébrile pour le diagnostic du paludisme et qui peuvent être à l'origine de réaction croisée lors du dépistage au test ELISA (Elm, Desowitz, et Diwan 1998; Abdel-Rahman et al. 2004). ces résultats sont typiques des populations adultes vivant en régions tropicales, régions où le paludisme à *P. falciparum* sévit à l'état endémique (Garin et al., 1994, Porter et al., 1994, Mauclere et al., 1997, Mahieux et al., 2000). Tout comme chez les adultes, ces résultats chez les enfants pourraient être dus aux réactions croisées entre les anticorps anti *Plasmodium falciparum* et les protéines de la région Gag des virus HTLV-1/2. En effet ces anticorps peuvent être, soit transmis passivement des mères aux enfants durant les premiers mois de vie, soit produits par les enfants eux-mêmes suite à une infection par le parasite (mise en place de la prémunition). Cette dernière hypothèse semble être vérifiée dans notre travail. L'une des conséquences est le taux très élevé d'indéterminés estimé à 72,2% des positifs en ELISA.

L'analyse univariée n'a démontré aucune différence significative entre les taux d'infections des HTLV-1 suivant les caractéristiques sociodémographiques de la population (tableau 11). Pour le cas de la première tranche d'âge (0 à 1 an), où, aucun individu n'a été confirmé ; ce résultat reste conforme à l'épidémiologie du virus HTLV-1. En effet, la séroconversion n'intervient qu'au cours de la deuxième année (Sugiyama et al. 1986; Kiyoshi Takatsuki 2005; Satake, Yamaguchi, et Tadokoro 2012). Une comparaison entre le taux de positivité du test et les données sur la transfusion sanguine des enfants, nous a permis d'observer une différence significative de ces pourcentages au sein de notre échantillon avec un risque d'erreur de 5% (OR= 7,6 [1,9 ; 32,1], p-value < 0,002). On observe un taux de prévalence de HTLV-1 plus élevé parmi les enfants ayant subi une transfusion sanguine que parmi ceux n'ayant pas été transfusé.

Pour ce qui en est du mode de transmission, une observation des pédigrées et tableau dans la deuxième partie de nos résultats, révèle quatre grands cas de figures (quatre grandes situations épidémiologiques):

Dans le premier cas, la famille « 163 » présente un enfant de 6 ans, positif au HTLV-1, qui n'aurait jamais été transfusé et qui a été allaité pendant près de 9 mois. De manière contradictoire, sa mère est restée négative aux tests ELISA, western blot et PCR. Il nous semble donc que les informations données par la mère ne sont pas réelles au regard des résultats du couple mère/enfant. Soit l'enfant a été allaité par un autre membre de la famille infecté par le HTLV-1, comme cela peut exister en Afrique et au Gabon, soit l'enfant a été transfusé sans que la mère ne s'en souvienne.

Dans le second cas, regroupant les familles « 43D », « 66D », et « 67D », les mères de ce groupe sont toutes séronégatives à l'infection de HTLV-1 contrairement à leurs enfants. Et bien que la durée d'allaitement varie d'un enfant à l'autre, ces derniers ont déjà tous été transfusés au moins 4 fois. Dans ce second cas de figure, la transfusion sanguine serait probablement le mode de transmission ayant favorisé l'infection de ces enfants.

Dans le troisième cas de figure, on retrouve les familles « 093 » et « 209 », dans ces familles les mères et leurs enfants ont tous été confirmés positifs au HTLV-1. Les deux enfants ont été

allaités pendant plus d'un an et ont été transfusés au moins deux (2) fois chacun. Pour chacun des couples mère/enfant, la séquence partielle du virus obtenue chez l'enfant est à 100 % identique à celle du virus de la mère (Figure 14 et 15). Ce cas de figure suggère que l'allaitement est le mode de transmission impliqué dans l'infection des deux enfants.

Dans le dernier cas de figure, constitué de la famille « 092 », l'enfant est infecté par le virus HTLV-1, a été allaité pendant au moins 1an et n'a jamais été transfusé. Malheureusement la mère n'a pas voulu participer à l'étude et nous ne pouvons pas conclure sur le mode d'infection chez cet enfant.

VI. CONCLUSION

La séroprévalence générale des virus HTLV chez les enfants au Gabon est estimée à 2,5 %. De plus elle confirme la circulation du HTLV-1 (1,5%) et du HTLV-2 (0,3%).

Dans cet échantillon de population d'enfants de moins de quinze(15) ans, résidant au sud-est du Gabon, le taux de prévalence de HTLV-1 est estimé à 1,5% [0,7% ; 2,8%]. En l'absence de biais d'échantillonnage, de sélection et de classement, on peut dire que la vraie valeur du taux de prévalence de HTLV-1 dans la population d'enfants de moins de quinze(15) ans, résidant dans les trois(3) provinces d'étude durant la période de 2015 à 2018, a de grandes chances d'être proche de 1,5% ; et plus spécifiquement, à 95% de la chance de se retrouver entre 0,7% et 2,8%.

Comme rapporté dans les études antérieures, la transmission des virus HTLV-1/2 par voie transplacentaire est absente au Gabon. La faible part (environ un tiers) de la transmission maternelle de ces rétrovirus observée dans notre étude nous montre l'importance d'explorer d'autres voies de transmissions chez ces enfants.

Les taux de prévalence de HTLV-1 sont significativement différents entre les enfants transfusés et ceux qui ne le sont pas avec un risque de 5% (OR= 7,6 [1,9 ; 32,1], p-value < 0,002). On observe que ce taux de prévalence est élevé parmi les enfants transfusés que parmi les enfants non transfusés. Dans la population d'enfants de moins de quinze(15) ans, résidant dans les trois (3) provinces d'étude et ce durant la période de 2015 à 2018 ; sous réserve d'absence de biais d'échantillonnage, de sélection et de classement, il ya de grandes chances pour qu'il existe une association entre la pratique de la transfusion sanguine et l'infection de l'HTLV-1.

Les résultats typiques de réactions croisées entre les anticorps dirigés contre le stade sanguin de *plasmodium falciparum* et les protéines de la région Gag des virus HTLV-1/2 dans les populations adultes, tels que le nombre de faux positifs élevés en ELISA et les profils indéterminés réagissant fréquemment avec la protéine « p19 » en western blot chez les enfants de notre étude, nous permettent de confirmer la présence de ces mêmes réactions croisées chez ces derniers.

Finalement, les deux modes de transmission responsables des infections à HTLV-1 dans cette étude sont l'allaitement prolongé et la transfusion sanguine.

L'infection par le virus HTLV-1, qui peut être responsable de pathologies graves à l'âge adulte doit donc être dépistée pendant la grossesse. En cas de séropositivité, les mères devront être informées des risques de transmission et les enfants devront bénéficier d'un allaitement artificiel. De même, le dépistage des infections à HTLV-1/2 chez les donneurs de sang devrait être réalisé de façon systématique avant toute transfusion sanguine et ce, sur l'ensemble du territoire.

VII. BIBLIOGRAPHIE

- ABBASZADEGAN, M. R., GHOLAMIN, M., TABATABAEE, A., FARID, R., HOUSHMAND, M. & ABBASZADEGAN, M. 2003. Prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 among blood donors from Mashhad, Iran. *J Clin Microbiol*, 41, 2593-5.
- AHUKA-MUNDEKE, S., LUNGUYA-METILA, O., MBENZO-ABOKOME, V., BUTEL, C., INOGWABINI, B. I., OMASOMBO, V., MUYEMBE-TAMFUM, J. J., GEORGIEV, A. V., MULLER, M. N., NDJANGO, J. N., LI, Y., DELAPORTE, E., HAHN, B. H., PEETERS, M. & AYOUBA, A. 2016. Genetic diversity of STLV-2 and interspecies transmission of STLV-3 in wild-living bonobos. *Virus Evol*, 2, vew011.
- ANDO, S., HASEGAWA, A., MURAKAMI, Y., ZENG, N., TAKATSUKA, N., MAEDA, Y., MASUDA, T., SUEHIRO, Y. & KANNAGI, M. 2017. HTLV-1 Tax-Specific CTL Epitope-Pulsed Dendritic Cell Therapy Reduces Proviral Load in Infected Rats with Immune Tolerance against Tax. *J Immunol*, 198, 1210-1219.
- ANDO, Y., MATSUMOTO, Y., NAKANO, S., SAITO, K., KAKIMOTO, K., TANIGAWA, T., EKUNI, Y., KAWA, M. & TOYAMA, T. 2003. Long-term follow-up study of HTLV-I infection in bottle-fed children born to seropositive mothers. *J Infect*, 46, 9-11.
- ARAUJO, A. & HALL, W. W. 2004. Human T-lymphotropic virus type II and neurological disease. *Ann Neurol*, 56, 10-9.
- ARELLANO-GALINDO, J., ROCHA-RAMÍREZ, L. M., ZAVALA-VEGA, S., JIMÉNEZ-HERNÁNDEZ, E., XICOTENCATL-CORTÉS, J., OCHOA-PÉREZ, S. & MEJÍA-ARANGURÉ, J. M. 2016. HTLV-1 as a Model for Identifying the Causes of Human Leukemia. *Etiology of Acute Leukemias in Children*. Springer.
- BALTIMORE, D. 1970. RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumour viruses. *Nature*, 226, 1209-11.
- BANGHAM, C. R. M. & MATSUOKA, M. 2017. Human T-cell leukaemia virus type 1: parasitism and pathogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 372.
- BANKI, K., MACEDA, J., HURLEY, E., ABLONCZY, E., MATTSON, D. H., SZEGEDY, L., HUNG, C. & PERL, A. 1992. Human T-cell lymphotropic virus (HTLV)-related endogenous sequence, HRES-1, encodes a 28-kDa protein: a possible autoantigen for HTLV-I gag-reactive autoantibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89, 1939-43.
- BARATELLA, M., FORLANI, G., RAVAL, G. U., TEDESCHI, A., GOUT, O., GESSAIN, A., TOSI, G. & ACCOLLA, R. S. 2017. Cytoplasmic Localization of HTLV-1 HBZ Protein: A Biomarker of HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP). *PLoS Negl Trop Dis*, 11, e0005285.

- BARBEAU, B. & MESNARD, J. M. 2007. Does the HBZ gene represent a new potential target for the treatment of adult T-cell leukemia? *Int Rev Immunol*, 26, 283-304.
- BARRETO, F. K., KHOURI, R., REGO, F. F. A., SANTOS, L. A., CASTRO-AMARANTE, M. F., BIALUK, I., PISE-MASISON, C. A., GALVAO-CASTRO, B., GESSAIN, A., JACOBSON, S., FRANCHINI, G. & ALCANTARA, L. C., JR. 2016. Analyses of HTLV-1 sequences suggest interaction between ORF-I mutations and HAM/TSP outcome. *Infect Genet Evol*, 45, 420-425.
- BERTEAU, P. F., MARTIN-PREVEL, Y. & BEDJABAGA, I. 1994. [Vertical transmission of the human T-cell leukemia virus in an endemic area. An epidemiological study in children from 0 to 5 years in Gabon]. *Bull Soc Pathol Exot*, 87, 217-21.
- BERTHERAT, E., MAKUWA, M., RENAUT, A., NABIAS, R. & GEORGES-COURBOT, M. C. 1998. HIV-1, HTLV-I, and HTLV-II in a semiurban population in East Gabon. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 19, 430-2.
- BIGGAR, R. J., GIGASE, P. L., MELBYE, M., KESTENS, L., SARIN, P. S., BODNER, A. J., DEMEDTS, P., STEVENS, W. J., PALUKU, L., DELACOLLETTE, C. & ET AL. 1985. ELISA HTLV retrovirus antibody reactivity associated with malaria and immune complexes in healthy Africans. *Lancet*, 2, 520-3.
- BIGGAR, R. J., NG, J., KIM, N., HISADA, M., LI, H. C., CRANSTON, B., HANCHARD, B. & MALONEY, E. M. 2006. Human leukocyte antigen concordance and the transmission risk via breast-feeding of human T cell lymphotropic virus type I. *J Infect Dis*, 193, 277-82.
- BITTENCOURT, A. L. 1998. Vertical transmission of HTLV-I/II: a review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 40, 245-51.
- CALATTINI, S., BETSEM, E., BASSOT, S., CHEVALIER, S. A., MAHIEUX, R., FROMENT, A. & GESSAIN, A. 2009. New strain of human T lymphotropic virus (HTLV) type 3 in a Pygmy from Cameroon with peculiar HTLV serologic results. *J Infect Dis*, 199, 561-4.
- CALATTINI, S., CHEVALIER, S. A., DUPREZ, R., BASSOT, S., FROMENT, A., MAHIEUX, R. & GESSAIN, A. 2005. Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. *Retrovirology*, 2, 30.
- CAO, S., MALDONADO, J. O., GRIGSBY, I. F., MANSKY, L. M. & ZHANG, W. 2015. Analysis of human T-cell leukemia virus type 1 particles by using cryo-electron tomography. *J Virol*, 89, 2430-5.
- CARLES, G., TORTEVOYE, P., TUPPIN, P., URETA-VIDAL, A., PENEAU, C., EL GUINDI, W. & GESSAIN, A. 2004. [HTLV1 infection and pregnancy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 33, 14-20.

- CARNEIRO-PROIETTI, A. B., AMARANTO-DAMASIO, M. S., LEAL-HORIGUCHI, C. F., BASTOS, R. H., SEABRA-FREITAS, G., BOROWIAK, D. R., RIBEIRO, M. A., PROIETTI, F. A., FERREIRA, A. S. & MARTINS, M. L. 2014. Mother-to-Child Transmission of Human T-Cell Lymphotropic Viruses-1/2: What We Know, and What Are the Gaps in Understanding and Preventing This Route of Infection. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 3 Suppl 1, S24-9.
- CARON, MELANIE, GUILLAUME BESSON, CINDY PADILLA, MARIA MAKUWA, DIEUDONNE NKOGHE, ERIC LEROY, ET MIRDDAD KAZANJI. 2018. « Revisiting Human T-Cell Lymphotropic Virus Types 1 and 2 Infections among Rural Population in Gabon, Central Africa Thirty Years after the First Analysis ». *PLoS Neglected Tropical Diseases* 12 (10): e0006833. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006833>.
- CARPENTIER, A., BAREZ, P. Y., HAMAIDIA, M., GAZON, H., DE BROGNIEZ, A., PERIKE, S., GILLET, N. & WILLEMS, L. 2015. Modes of Human T Cell Leukemia Virus Type 1 Transmission, Replication and Persistence. *Viruses*, 7, 3603-24.
- CASSAR, O. & GESSAIN, A. 2017. Serological and Molecular Methods to Study Epidemiological Aspects of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection. *Methods Mol Biol*, 1582, 3-24.
- COFFIN, J. M. 2015. The discovery of HTLV-1, the first pathogenic human retrovirus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112, 15525-9.
- COOK, L., MELAMED, A., YAGUCHI, H. & BANGHAM, C. R. 2017. The impact of HTLV-1 on the cellular genome. *Curr Opin Virol*, 26, 125-131.
- COSEN, C., HAGENS, S., FUKUCHI, R., FORGHANI, B., GALLO, D. & ASCHER, M. 1992. Comparison of six commercial human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) enzyme immunoassay kits for detection of antibody to HTLV-I and -II. *J Clin Microbiol*, 30, 724-5.
- COUROUCE, A. M., PILLONEL, J., LEMAIRE, J. M., MANIEZ, M. & BRUNET, J. B. 1993. Seroepidemiology of HTLV-I/II in universal screening of blood donations in France. *AIDS*, 7, 841-7.
- DELAPORTE, E., DUPONT, A., PEETERS, M., JOSSE, R., MERLIN, M., SCHRIJVERS, D., HAMONO, B., BEDJABAGA, L., CHERINGOU, H. & BOYER, F. 1988. Epidemiology of HTLV- i in gabon (western equatorial Africa). *International journal of cancer*, 42, 687-689.
- DELAPORTE, E., MONPLAISIR, N., LOUWAGIE, J., PEETERS, M., MARTIN-PREVEL, Y., LOUIS, J. P., TREBUCQ, A., BEDJABAGA, L., OSSARI, S., HONORE, C. & ET AL. 1991. Prevalence of HTLV-I and HTLV-II infection in Gabon, Africa: comparison of the serological and PCR results. *Int J Cancer*, 49, 373-6.

- DELAPORTE, E., PEETERS, M., BARDY, J. L., VILLE, Y., PLACCA, L., BEDJABAGA, I., LAROUZE, B. & PIOT, P. 1993. Blood transfusion as a major risk factor for HTLV-I infection among hospitalized children in Gabon (Equatorial Africa). *J Acquir Immune Defic Syndr*, 6, 424-8.
- DGS. 2015. « RECENSEMENT-GENERAL-DE-LA-POPULATION-ET-DES-LOGEMENTS-DE-2013-RGPL - Recherche Google ». 2015.
https://www.google.com/search?q=Recensement-general-de-la-population-et-des-logements-de-2013-RGPL&rlz=1C1GCEU_frGA823GA830&oq=Recensement-general-de-la-population-et-des-logements-de-2013-RGPL&aqs=chrome..69i57.3829j0j8&sourceid=chrome&ie=UTF-8.
- DJUICY, DELIA DOREEN, AUGUSTIN MOUINGA-ONDEME, OLIVIER CASSAR, JILL-LEA RAMASSAMY, ANTONY IDAM MAMIMANDJIAMI, RODRIGUE BIKANGUI, ARNAUD FONTANET, ET ANTOINE GESSAIN. 2018. « Risk Factors for HTLV-1 Infection in Central Africa: A Rural Population-Based Survey in Gabon ». *PLoS Neglected Tropical Diseases* 12 (10): e0006832. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006832>.
- DZEING-ELLA, A., NZE OBIANG, P. C., TCHOUA, R., PLANCHE, T., MBOZA, B., MBOUNJA, M., MULLER-ROEMER, U., JARVIS, J., KENDJO, E., NGOU-MILAMA, E., KREMSNER, P. G., KRISHNA, S. & KOMBILA, M. 2005. Severe falciparum malaria in Gabonese children: clinical and laboratory features. *Malar J*, 4, 1.
- ELM, J., R. DESOWITZ, ET A. DIWAN. 1998. « Serological Cross-Reactivities between the Retroviruses HIV and HTLV-1 and the Malaria Parasite Plasmodium Falciparum ». *Papua and New Guinea Medical Journal* 41 (1): 15-22.
- « ÉPIDEMIOLOGIE APPLIQUEE ». 2018. 2018. <http://aeema.vet-alfort.fr/index.php/2013-04-12-00-44-00/epidemiologie-appliquee>.
- ESHIMA, N., IWATA, O., IWATA, S., TABATA, M., HIGUCHI, Y., MATSUISHI, T. & KARUKAYA, S. 2009. Age and gender specific prevalence of HTLV-1. *J Clin Virol*, 45, 135-8.
- ETENNA, S. L., CARON, M., BESSON, G., MAKUWA, M., GESSAIN, A., MAHE, A. & KAZANJI, M. 2008. New insights into prevalence, genetic diversity, and proviral load of human T-cell leukemia virus types 1 and 2 in pregnant women in Gabon in equatorial central Africa. *J Clin Microbiol*, 46, 3607-14.
- FILIPPONE, C., BETSEM, E., TORTEVOYE, P., CASSAR, O., BASSOT, S., FROMENT, A., FONTANET, A. & GESSAIN, A. 2015. A Severe Bite From a Nonhuman Primate Is a

- Major Risk Factor for HTLV-1 Infection in Hunters From Central Africa. *Clin Infect Dis*, 60, 1667-76.
- FOX, J. M., MUTALIMA, N., MOLYNEUX, E., CARPENTER, L. M., TAYLOR, G. P., BLAND, M., NEWTON, R. & MARTIN, F. 2016. Seroprevalence of HTLV-1 and HTLV-2 amongst mothers and children in Malawi within the context of a systematic review and meta-analysis of HTLV seroprevalence in Africa. *Trop Med Int Health*, 21, 312-24.
- FUJISAWA, J.-I. 2017. Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1). *Adult T-cell Leukemia/Lymphoma*. Springer.
- FURNIA, A., LAL, R., MALONEY, E., WIKTOR, S., PATE, E., RUDOLPH, D., WATERS, D., BLATTNER, W. & MANNS, A. 1999. Estimating the time of HTLV-I infection following mother-to-child transmission in a breast-feeding population in Jamaica. *J Med Virol*, 59, 541-6.
- GALLO, D., YEH, E. T., MOORE, E. S. & HANSON, C. V. 1996. Comparison of four enzyme immunoassays for detection of human T-cell lymphotropic virus type 2 antibodies. *J Clin Microbiol*, 34, 213-5.
- GALLO, R., BLATTNER, W., REITZ JR, M. & ITO, Y. 1982. HTLV: the virus of adult T-cell leukaemia in Japan and elsewhere. *Lancet (London, England)*, 1, 683.
- GALLO, R. C. 2005. The discovery of the first human retrovirus: HTLV-1 and HTLV-2. *Retrovirology*, 2, 17.
- GARIN, B., GOSSELIN, S., DE THÉ, G. & GESSAIN, A. 1994. HTLV- I/II infection in a high viral endemic area of Zaire, Central Africa: Comparative evaluation of serology, PCR, and significance of indeterminate Western blot pattern. *Journal of medical virology*, 44, 104-109.
- GESSAIN, A. 2004. Rétrovirus humains HTLV-1 et HTLV-2. *EMC-Maladies infectieuses*, 1, 203-220.
- GESSAIN, A. 2011. Le rétrovirus humain oncogène HTLV-1: épidémiologie descriptive et moléculaire, origine, évolution et aspects diagnostiques et maladies associées Human retrovirus HTLV-1: descriptive and molecular epidemiology, origin, evolution, diagnosis and associated diseases. *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, 104, 167.
- GESSAIN, A., BARIN, F., VERNANT, J. C., GOUT, O., MAURS, L., CALENDER, A. & DE THE, G. 1985. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet*, 2, 407-10.
- GESSAIN, A. & CASSAR, O. 2012. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol*, 3, 388.

- GESSAIN, A. & MAHIEUX, R. 2000. [Epidemiology, origin and genetic diversity of HTLV-1 retrovirus and STLV-1 simian affiliated retrovirus]. *Bull Soc Pathol Exot*, 93, 163-71.
- GIAM, C. Z. & SEMMES, O. J. 2016. HTLV-1 Infection and Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma- A Tale of Two Proteins: Tax and HBZ. *Viruses*, 8.
- GIRI, A., MARKHAM, P., DIGILIO, L., HURTEAU, G., GALLO, R. C. & FRANCHINI, G. 1994. Isolation of a novel simian T-cell lymphotropic virus from *Pan paniscus* that is distantly related to the human T-cell leukemia/lymphotropic virus types I and II. *J Virol*, 68, 8392-5.
- GONZALEZ-ALCAIDE, G., RAMOS, J. M., HUAMANI, C., MENDOZA, C. & SORIANO, V. 2016. Human T-Lymphotropic Virus 1 (Htlv-1) and Human T-Lymphotropic Virus 2 (Htlv-2): Geographical Research Trends and Collaboration Networks (1989-2012). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 58, 11.
- GOUBAU, P., VAN BRUSSEL, M., VANDAMME, A. M., LIU, H. F. & DESMYTER, J. 1994. A primate T-lymphotropic virus, PTLV-L, different from human T-lymphotropic viruses types I and II, in a wild-caught baboon (*Papio hamadryas*). *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91, 2848-52.
- HAYES, C. G., BURANS, J. P. & OBERST, R. B. 1991. Antibodies to human T lymphotropic virus type I in a population from the Philippines: evidence for cross-reactivity with *Plasmodium falciparum*. *J Infect Dis*, 163, 257-62.
- HINDAWI, S., BADAWI, M., FOU DA, F., MALLAH, B., MALLAH, B., RAJAB, H. & MADANI, T. A. 2017. Testing for HTLV 1 and HTLV 2 among blood donors in Western Saudi Arabia: prevalence and cost considerations. *Transfus Med*.
- HLELA, C. & BITTENCOURT, A. 2014. Infective dermatitis associated with HTLV-1 mimics common eczemas in children and may be a prelude to severe systemic diseases. *Dermatol Clin*, 32, 237-48.
- INABA, S., SATO, H., OKOCHI, K., FUKADA, K., TAKAKURA, F., TOKUNAGA, K., KIYOKAWA, H. & MAEDA, Y. 1989. Prevention of transmission of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) through transfusion, by donor screening with antibody to the virus. One-year experience. *Transfusion*, 29, 7-11.
- KALYANARAMAN, V. S., SARNGADHARAN, M. G., ROBERT-GUROFF, M., MIYOSHI, I., GOLDE, D. & GALLO, R. C. 1982. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science*, 218, 571-3.
- KAMPYLAFKA, E. I., ALEXOPOULOS, H., EL HAMIDIEH, A., DALAKAS, M. C., ANDREAKOS, E. & TZIOUFAS, A. G. 2015. Immunization of mice with a peptide derived

- from the HTLV-1 TAX1BP1 protein induces cross-reactive antibodies against aquaporin 4. *Autoimmunity*, 1-7.
- KARIMI, M., MOHAMMADI, H., HEMMATZADEH, M., MOHAMMADI, A., RAFATPANAH, H. & BARADARAN, B. 2017. Role of the HTLV-1 viral factors in the induction of apoptosis. *Biomed Pharmacother*, 85, 334-347.
- KASHIWAGI, K., FURUSYO, N., NAKASHIMA, H., KUBO, N., KINUKAWA, N., KASHIWAGI, S. & HAYASHI, J. 2004. A decrease in mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Okinawa, Japan. *Am J Trop Med Hyg*, 70, 158-63.
- KAZANJI, M., MOUINGA-ONDEME, A., LEKANA-DOUKI-ETENNA, S., CARON, M., MAKUWA, M., MAHIEUX, R. & GESSAIN, A. 2015. Origin of HTLV-1 in hunters of nonhuman primates in Central Africa. *J Infect Dis*, 211, 361-5.
- LAIRMORE, M. D., HAINES, R. & ANUPAM, R. 2012. Mechanisms of human T-lymphotropic virus type 1 transmission and disease. *Curr Opin Virol*, 2, 474-81.
- LAMBERT, S., BOUTTIER, M., GHEZ, D., HERMINE, O. & PIQUE, C. 2012. Les récepteurs d'entrée du HTLV-1: un ménage à trois. *Virologie*, 16, 148-157.
- LEBRETON, M., SWITZER, W. M., DJOKO, C. F., GILLIS, A., JIA, H., STURGEON, M. M., SHANKAR, A., ZHENG, H., NKEUNEN, G., TAMOUFE, U., NANA, A., LE DOUX DIFFO, J., TAFON, B., KIYANG, J., SCHNEIDER, B. S., BURKE, D. S. & WOLFE, N. D. 2014. A gorilla reservoir for human T-lymphotropic virus type 4. *Emerg Microbes Infect*, 3, e7.
- MAHIEUX, R. 2011. [Virological aspects of HTLV-1 infection and new therapeutical concepts]. *Bull Soc Pathol Exot*, 104, 181-7.
- MAHIEUX, R. & GESSAIN, A. 2005. [New human retroviruses: HTLV-3 and HTLV-4]. *Med Trop (Mars)*, 65, 525-8.
- MAHIEUX, R. & GESSAIN, A. 2009. The human HTLV-3 and HTLV-4 retroviruses: new members of the HTLV family. *Pathologie Biologie*, 57, 161-166.
- MAHIEUX, R. & GESSAIN, A. 2011. HTLV-3/STLV-3 and HTLV-4 viruses: discovery, epidemiology, serology and molecular aspects. *Viruses*, 3, 1074-90.
- MAHIEUX, R., HORAL, P., MAUCLERE, P., MERCEREAU-PUIJALON, O., GUILLOTTE, M., MEERTENS, L., MURPHY, E. & GESSAIN, A. 2000. Human T-cell lymphotropic virus type 1 gag indeterminate western blot patterns in Central Africa: relationship to Plasmodium falciparum infection. *J Clin Microbiol*, 38, 4049-57.
- MAHIEUX, R., IBRAHIM, F., MAUCLERE, P., HERVE, V., MICHEL, P., TEKAIA, F., CHAPPEY, C., GARIN, B., VAN DER RYST, E., GUILLEMAIN, B., LEDRU, E.,

- DELAPORTE, E., DE THE, G. & GESSAIN, A. 1997. Molecular epidemiology of 58 new African human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) strains: identification of a new and distinct HTLV-1 molecular subtype in Central Africa and in Pygmies. *J Virol*, 71, 1317-33.
- MARTIN, J. L., MALDONADO, J. O., MUELLER, J. D., ZHANG, W. & MANSKY, L. M. 2016. Molecular Studies of HTLV-1 Replication: An Update. *Viruses*, 8.
- MATSUOKA, M. & YASUNAGA, J. 2013. Human T-cell leukemia virus type 1: replication, proliferation and propagation by Tax and HTLV-1 bZIP factor. *Curr Opin Virol*, 3, 684-91.
- MAUCLERE, P., LE HESRAN, J.-Y., MAHIEUX, R., SALLA, R., MFOUPOUENDOUN, J., ABADA, E. T., MILLAN, J., DE THÉ, G. & GESSAIN, A. 1997. Demographic, ethnic, and geographic differences between human T cell lymphotropic virus (HTLV) type I-seropositive carriers and persons with HTLV-I Gag-indeterminate Western blots in Central Africa. *Journal of Infectious Diseases*, 176, 505-509.
- MIURA, K. & MASUZAKI, H. 2017. Prevention of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) Mother-to-Child Transmission. *Adult T-cell Leukemia/Lymphoma*. Springer.
- MIYOSHI, I., YOSHIMOTO, S., FUJISHITA, M., TAGUCHI, H., KUBONISHI, I., NIIYA, K. & MINEZAWA, M. 1982. Natural adult T-cell leukemia virus infection in Japanese monkeys. *Lancet*, 2, 658.
- MURPHY, E. L. 2016. Infection with human T-lymphotropic virus types-1 and -2 (HTLV-1 and -2): Implications for blood transfusion safety. *Transfus Clin Biol*, 23, 13-9.
- NYAMBI, P. N., VILLE, Y., LOUWAGIE, J., BEDJABAGA, I., GLOWACZOWER, E., PEETERS, M., KEROUEDAN, D., DAZZA, M., LAROUZE, B., VAN DER GROEN, G. & DELAPORTE, E. 1996. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus types I and II (HTLV-I/II) in Gabon: a prospective follow-up of 4 years. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 12, 187-92.
- OKSENHENDLER, E., TURPIN, J., LHOUE, R., CASSAR, O., CAYUELA, J. M., FIESCHI, C., GALICIER, L., MEIGNIN, V., BANGHAM, C. & GESSAIN, A. 2017. Persistent risk of adult T-cell leukemia/lymphoma after neonatal HTLV-1 infection through exchange transfusion. *Int J Hematol*, 105, 859-862.
- OLALEYE, D. O., OMOTADE, O. O., SHENG, Z., ADEYEMO, A. A. & ODAIBO, G. N. 1999. Human T-cell lymphotropic virus types I and II infections in mother-child pairs in Nigeria. *J Trop Pediatr*, 45, 66-70.
- OLIERE, S., DOUVILLE, R., SZE, A., BELGNAOUI, S. M. & HISCOTT, J. 2011. Modulation of innate immune responses during human T-cell leukemia virus (HTLV-1) pathogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev*, 22, 197-210.

- OLIVEIRA, P. D., KACHIMAREK, A. C. & BITTENCOURT, A. L. 2017. Early Onset of HTLV-1 Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) and Adult T-cell Leukemia/Lymphoma (ATL): Systematic Search and Review. *J Trop Pediatr*.
- PEGHA MOUKANDJA, I., NGOUNGOU, E. B., LEMAMY, G. J., BISVIGOU, U., GESSAIN, A., TOURE NDOUO, F. S., KAZANJI, M. & LEKANA-DOUKI, J. B. 2017. Non-malarial infectious diseases of antenatal care in pregnant women in Franceville, Gabon. *BMC Pregnancy Childbirth*, 17, 185.
- PERCHER, F., JEANNIN, P., MARTIN-LATIL, S., GESSAIN, A., AFONSO, P. V., VIDY-ROCHE, A. & CECCALDI, P. E. 2016. Mother-to-Child Transmission of HTLV-1 Epidemiological Aspects, Mechanisms and Determinants of Mother-to-Child Transmission. *Viruses*, 8.
- 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 U S A*, 77, 7415-9.
- PORTER, K. R., AGUIAR, J., RICHARDS, A., SANDJAYA, B., IGNATIAS, H., HADIPUTRANTO, H., RIDLEY, R. G., TAKACS, B., WIGNALL, F. S. & HOFFMAN, S. L. 1998. Immune response against the exp-1 protein of Plasmodium falciparum results in antibodies that cross-react with human T-cell lymphotropic virus type 1 proteins. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*, 5, 721-724.
- PORTER, K. R., HAYES, C. G., ANTHONY, R. L. & SOLIHIN, A. 1995. Mapping of a human T-lymphotropic virus type I gag protein epitope that cross-reacts with anti-Plasmodium falciparum antibodies. *Journal of medical virology*, 45, 469-474.
- PORTER, K. R., LIANG, L., LONG, G., BANGS, M., ANTHONY, R., ANDERSEN, E. & HAYES, C. 1994. Evidence for anti-Plasmodium falciparum antibodies that cross-react with human T-lymphotropic virus type I proteins in a population in Irian Jaya, Indonesia. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*, 1, 11-15.
- PRINGLE, C. R. 1998. Virus taxonomy--San Diego 1998. *Arch Virol*, 143, 1449-59.
- RIBEIRO, M. A., MARTINS, M. L., TEIXEIRA, C., LADEIRA, R., OLIVEIRA MDE, F., JANUARIO, J. N., PROIETTI, F. A. & CARNEIRO-PROIETTI, A. B. 2012. Blocking vertical transmission of human T cell lymphotropic virus type 1 and 2 through breastfeeding interruption. *Pediatr Infect Dis J*, 31, 1139-43.
- RICHARD, L., MOUINGA-ONDEME, A., BETSEM, E., FILIPPONE, C., NERRIENET, E., KAZANJI, M. & GESSAIN, A. 2016. Zoonotic Transmission of Two New Strains of

- Human T-lymphotropic Virus Type 4 in Hunters Bitten by a Gorilla in Central Africa. *Clin Infect Dis*, 63, 800-803.
- RIZKALLAH, G., MAHIEUX, R. & DUTARTRE, H. 2015. [Intercellular transmission of HTLV-1: not all mechanisms have been revealed]. *Med Sci (Paris)*, 31, 629-37.
- ROUCOUX, D. F. & MURPHY, E. L. 2004. The epidemiology and disease outcomes of human T-lymphotropic virus type II. *AIDS Rev*, 6, 144-54.
- SALEMI, M., VAN DOOREN, S., AUDENAERT, E., DELAPORTE, E., GOUBAU, P., DESMYTER, J. & VANDAMME, A. M. 1998. Two new human T-lymphotropic virus type I phylogenetic subtypes in seroindeterminates, a Mbuti pygmy and a Gabonese, have closest relatives among African STLV-I strains. *Virology*, 246, 277-87.
- SATO, A., ISAKA, Y., MORITA, F., ISHII, A., GOTO, Y., IMAI, J., IGARASHI, H., YOSHIE, O. & HINUMA, Y. 1992. Human sera from varicella-zoster virus (VZV) infections cross-react with human T cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1): common epitopes in VZV gene 22 protein and HTLV-1 p19 gag protein. *J Gen Virol*, 73 (Pt 11), 2969-73.
- SLATTERY, J. P., FRANCHINI, G. & GESSAIN, A. 1999. Genomic evolution, patterns of global dissemination, and interspecies transmission of human and simian T-cell leukemia/lymphotropic viruses. *Genome Res*, 9, 525-40.
- SWEET, R. D. 1966. A pattern of eczema in Jamaica. *Br J Dermatol*, 78, 93-100.
- TEMIN, H. M. & MIZUTANI, S. 1970. RNA-dependent DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus. *Nature*, 226, 1211-3.
- TREJBALOVA, K., KOVAROVA, D., BLAZKOVA, J., MACHALA, L., JILICH, D., WEBER, J., KUCEROVA, D., VENCELEK, O., HIRSCH, I. & HEJNAR, J. 2016. Development of 5' LTR DNA methylation of latent HIV-1 provirus in cell line models and in long-term-infected individuals. *Clin Epigenetics*, 8, 19.
- TSAO, K. C., CHEN, G. W., HUANG, C. G., HUANG, Y. L., LIN, J. Y., MOK, C. K., SUN, C. F. & SHIH, S. R. 2005. False positive antibody results against human T-cell lymphotropic virus in patients with severe acute respiratory syndrome. *J Med Virol*, 77, 331-6.
- TUPPIN, P., GESSAIN, A., KAZANJI, M., MAHIEUX, R., COSNEFROY, J. Y., TEKAIA, F., GEORGES-COURBOT, M. C., GEORGES, A. & DE THE, G. 1996. Evidence in Gabon for an intrafamilial clustering with mother-to-child and sexual transmission of a new molecular variant of human T-lymphotropic virus type-II subtype B. *J Med Virol*, 48, 22-32.
- UCHIYAMA, T., YODOI, J., SAGAWA, K., TAKATSUKI, K. & UCHINO, H. 1977. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood*, 50, 481-92.
- URETA-VIDAL, A., ANGELIN-DUCLOS, C., TORTEVOYE, P., MURPHY, E., LEPERE, J. F., BUIGUES, R. P., JOLLY, N., JOUBERT, M., CARLES, G., POULIQUEN, J. F., DE THE,

- G., MOREAU, J. P. & GESSAIN, A. 1999. Mother-to-child transmission of human T-cell-leukemia/lymphoma virus type I: implication of high antiviral antibody titer and high proviral load in carrier mothers. *Int J Cancer*, 82, 832-6.
- VAN TIENEN, C., JAKOBSEN, M. & SCHIM VAN DER LOEFF, M. 2012. Stopping breastfeeding to prevent vertical transmission of HTLV-1 in resource-poor settings: beneficial or harmful? *Arch Gynecol Obstet*, 286, 255-6.
- VANDAMME, A. M., SALEMI, M. & DESMYTER, J. 1998. The simian origins of the pathogenic human T-cell lymphotropic virus type I. *Trends Microbiol*, 6, 477-83.
- VERDONCK, K., GONZALEZ, E., VAN DOOREN, S., VANDAMME, A. M., VANHAM, G. & GOTUZZO, E. 2007. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis*, 7, 266-81.
- VILLE, Y., DELAPORTE, E., PEETERS, M., LERUEZ, M., GLOWACZOWER, E. & FERNANDEZ, H. 1991. Human T-cell lymphotropic virus type I infection and pregnancy: a case-control study and 12-month follow-up of 135 women and their infants. *Am J Obstet Gynecol*, 165, 1438-43.
- WEBER, J., BANATVALA, N., CLAYDEN, S., MCADAM, K., PALMER, S., MOULSDALE, H., TOSSWILL, J., DILGER, P., THORPE, R. & AMANN, S. 1989. HTLV-1 infection in Papua New Guinea: evidence for serologic false positivity. *Journal of Infectious Diseases*, 159, 1025-1028.
- WOLFE, N. D., HENEINE, W., CARR, J. K., GARCIA, A. D., SHANMUGAM, V., TAMOUFE, U., TORIMIRO, J. N., PROSSER, A. T., LEBRETON, M., MPOUDI-NGOLE, E., MCCUTCHAN, F. E., BIRX, D. L., FOLKS, T. M., BURKE, D. S. & SWITZER, W. M. 2005. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102, 7994-9.
- YAMANO, A., YAMANO, Y. & JACOBSON, S. 2017. Neuroimmunomodulation of Human T-Lymphotropic Virus Type I/II Infection. *Neuroimmune Pharmacology*. Springer.
- YANG, J. D., MOHAMED, E. A., AZIZ, A. O., SHOUSHA, H. I., HASHEM, M. B., NABEEL, M. M., ABDELMAKSOU, A. H., ELBAZ, T. M., AFIHENE, M. Y., DUDUYEMI, B. M., AYAWIN, J. P., GYEDU, A., LOHOUES-KOUACOU, M. J., NDAM, A. W., MOUSTAFA, E. F., HASSANY, S. M., MOUSSA, A. M., UGIAGBE, R. A., OMUEMU, C. E., ANTHONY, R., PALMER, D., NYANGA, A. F., MALU, A. O., OBEKPA, S., ABDO, A. E., SIDDIG, A. I., MUDAWI, H. M., OKONKWO, U., KOOFFREH-ADA, M., AWUKU, Y. A., NARTEY, Y. A., ABBEW, E. T., AWUKU, N. A., OTEGBAYO, J. A., AKANDE, K. O., DESALEGN, H. M., OMONISI, A. E., AJAYI, A. O., OKEKE, E. N., DUGURU, M. J., DAVWAR, P. M., OKORIE, M. C., MUSTAPHA, S., DEBES, J. D.,

OCAMA, P., LESI, O. A., ODEGHE, E., BELLO, R., ONYEKWERE, C., EKERE, F., IGETEI, R., MAH'MOUD, M. A., ADDISSIE, B., ALI, H. M., GORES, G. J., TOPAZIAN, M. D., ROBERTS, L. R., AFRICA NETWORK FOR, G. & LIVER, D. 2017.

Characteristics, management, and outcomes of patients with hepatocellular carcinoma in Africa: a multicountry observational study from the Africa Liver Cancer Consortium. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2, 103-111.

YOSHIDA, M., MIYOSHI, I. & HINUMA, Y. 1982. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 79, 2031-5.

ZHENG, H., WOLFE, N. D., SINTASATH, D. M., TAMOUFE, U., LEBRETON, M., DJOKO, C. F., DIFFO JLE, D., PIKE, B. L., HENEINE, W. & SWITZER, W. M. 2010. Emergence of a novel and highly divergent HTLV-3 in a primate hunter in Cameroon. *Virology*, 401, 137-45.