

Ministère de l'Enseignement

République du

Mali

Supérieur et de la

Un Peuple – Un But – Une Foi

Recherche Scientifique

**UNIVERSITE DES SCIENCES, TECHNIQUES ET TECHNOLOGIQUES DE
BAMAKO**

FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2011-2012

N°...../

Thèse

**ETUDE DE L'INFECTION PAR LE HTLV-1 CHEZ LES
DONNEURS DE SANG ET LES MALADES
POLYTRANSFUSES**

BAMAKO - MALI

Présentée et soutenue publiquement le...../...../2012 devant

la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

Par

M. DIABATE Drissa Tiémoko

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

Jury

Président : Pr. Dapa A DIALLO

Membre : Dr. Almoustapha MAIGA

A notre Maître et Président du Jury

Professeur Dapa Aly DIALLO

Professeur d'Université-Praticien Hospitalier.

Chef du Service d'hématologie-oncologie du CHU du Point G

Directeur Général du Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose.

Chef du laboratoire de biologie clinique à la FMPOS.

Président de la Société Malienne d'Hématologie et d'Oncologie.

Président de la Société Africaine Francophone d'Hématologie.

Membre correspondant de l'Académie Française de Médecine.

Cher Maître, vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

Homme ouvert et pragmatique, votre compétence, votre rigueur scientifique et votre humilité font de vous un maître émérite, respecté par tous. Nous avons suivi avec intérêt vos enseignements de qualité.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance pour tous les efforts consentis pour une formation de qualité en faveur de plusieurs générations de médecins et pharmaciens du Mali.

Que le tout puissant vous garde longtemps auprès de nous. Amen !

A notre Maître et Juge

Docteur Almoustapha MAIGA

Pharmacien-Microbiologiste.

Chef de laboratoire de biologie médicale à l'Hôpital Gabriel TOURE.

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail malgré vos occupations.

Votre présence témoigne de l'intérêt que vous accordez à ce travail et à la formation des jeunes.

Votre compétence scientifique et votre sens élevé du travail bienfait ont forcé notre admiration.

Recevez cher maître l'expression de notre profonde gratitude et notre reconnaissance.

A notre Maitre et Co-directeur

Docteur Amadou DIARRA

Médecin et spécialiste en médecine transfusionnelle.

Chef de Département Promotion, Collecte et Distribution des Produits Sanguins du
CNTS du Mali.

Nous vous remercions pour la confiance que vous nous avez faite en nous confiant ce
travail. Au cours de cette thèse nous avons pu apprécier vos qualités scientifiques et
humaines. Permettez-nous de vous exprimer toute notre gratitude et notre
reconnaissance pour tous les efforts qui ont permis d'atteindre aujourd'hui ce
résultat.

Trouvez ici l'expression de nos sentiments les plus respectueux.

A notre Maître et Directeur de Thèse

Professeur Agrégé Bouréma KOURIBA

Maître de Conférences Agrégé.

Chef de l'Unité d'Immunologie Cellulaire et Moléculaire du MRTC.

Vous avez beaucoup contribué à la rédaction de cette thèse et nous avons énormément appris à vos cotés. Nous avons apprécié vos qualités humaines et intellectuelles, votre disponibilité permanente et votre simplicité.

Trouvez ici l'expression de nos sentiments les plus respectueux et que le tout puissant vous accorde longue vie.

Amen !

DEDICACES

A ALLAH, le Tout Puissant, le Clément et Miséricordieux !

Que soit loué ici Dieu pour m'avoir donné la durée de vie, le courage et la force de réaliser ce travail. J'implore ton pardon pour toutes mes fautes commises et formule ici les vœux que tu me donnes longue vie et guide mes pas dans l'avenir.

A mon père : Tiémoko DIABATE : Une chose est de mettre un enfant au monde, l'éduquer en est une autre. Les mots me manquent pour exprimer ma gratitude et ma reconnaissance pour tous tes efforts consentis pour ma réussite. Tu as mis tous ce que tu possèdes pour m'apprendre le sens de l'honneur, de la dignité, de la morale et du travail bien fait. Ce travail est le fruit de tes sages conseils et de tes efforts continus pour une bonne éducation. Je te dédie cette thèse en reconnaissance de tous ces efforts. Que Dieu te donne longue vie pour que tu puisses goûter au fruit de l'arbre que tu as planté et su entretenir.

A ma mère : Chata OUATTARA : Mère de tous les enfants, mère admirée de tous, ta patience, ta bonté, ton humanisme ont fait de toi une mère exemplaire.

Chère mère, j'ai enfin compris ton combat de tous les jours, tes paroles sans cesse qui avaient pour objectif ma réussite. Tes prières ont été exaucées et c'est l'occasion d'implorer ton pardon pour toutes les peines que je t'ai fait subir. Reçois l'assurance de mon profond amour et de mon entière disponibilité. Maman je m'engage à ne jamais oublier tes conseils qui m'ont toujours inspiré dans le respect de l'homme.

Puisse le tout puissant dans la santé et la longévité te permette de bénéficier au fruit de ce travail à nos côtés. Amen !

A MES TONTONS Madou TRAORE, Seydou DIABATE, Bakary OUATTARA

Vos conseils et vos bénédictions m'ont beaucoup aidé, vous m'avez soutenu et vous avez toujours cru en moi, Recevez ici l'expression de toute ma reconnaissance.

A mes frères et sœurs : Yacouba, Bakary Adama, Mamadou, Abdoulaye, Siaka, Maminata, Diata, Fatoumata, Fousseyni, Afou, Lassina, Diaratou

Le lien du sang étant sacré, puisse Dieu nous donner longue et heureuse vie pour l'entretenir. Ce travail est le vôtre.

A mes tantes et mères: Karidiata, Minata, Abi, Logotio, Mariam, Alimatou, Sali

Ce travail vous honore certainement et je souhaite que vous le receviez comme le témoignage de mon affection et de ma profonde gratitude.

A mes oncles et pères: Madou et Hamidou Diabaté.

Voici l'aboutissement de mes études auxquelles vous avez contribué au plan matériel, moral et financier. Puisse Dieu le tout puissant vous récompenser de vos efforts et que ce travail soit le témoin de ma reconnaissance.

REMERCIEMENTS

Je remercie tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail.

Je pense notamment

A Adama SANOGO

Les mots me manquent pour exprimer ma reconnaissance et ma gratitude pour tout ce que tu m'as fait tout au long de mon parcours d'études médicales. Qu'allah le tout puissant te donne longue vie.

A Madame **OUATTARA Fatoumata COULIBALY**

Je n'oublierai jamais la chaleur familiale que vous m'avez accordée durant ces années d'études médicales. Merci beaucoup. Que Dieu te donne longue vie.

A **Karim DIABATE** depuis Kadiolo pour son soutien, sa disponibilité et ses encouragements

A **Souleymane DJOURTHE** depuis Loulouni pour ses conseils

Au **Dr BALLO** à Kadiolo; Je ne saurai vous citer tous vos bienfaits au risque d'en oublier. Sachez que je vous suis reconnaissant. Puisse Dieu vous donner longue vie et plein succès dans toutes vos entreprises.

A tous les grands-parents in memoriam.

Qui auraient certainement exprimé leur bonheur, leur joie et leur fierté de voir leur petit-fils nanti d'un diplôme de Docteur en Médecine pour sauver des vies humaines

A mes cousines **Mariam, Djenebou, Abi, Diarah** merci pour vos soutiens.

A mes cousins **Fassery TRAORE, Abou TRAORE, Kalou OUATTARA, Abdoulaye OUATTARA** pour vos conseils nuit et jour.

Aux internes du Centre National de Transfusion Sanguine : **Ibrahim DOUGNON, Alpha DIAKITE** amis et complices

Votre amour et engagement pour le travail bien fait, votre sympathie et esprit de collaboration m'ont beaucoup inspiré. Recevez ici chers amis ma profonde gratitude et reconnaissance. Ce travail est le vôtre

A mes camarades et copains(e): **Amara DEMBELE, Mahamadou BENGALY, Salif KONATE, Adama DIARRA, Sanata KONE, Ami, Djeneba CAMARA, Drissa COULIBALY, TESSOUGUE, Eve FAROTA, Nassarata COULIBALY, Gniné NIARE, Madou, Fousseyni OUATTARA, Brehima N'Pè, Tiemoko, Mariam DIARRA, Souleymane DIABATE Oumar BAMBA, Daouda, Youssouf**

Souleymane Berthé Votre disponibilité, vos conseils ont été inestimables. Soyez-en remerciés et que ce modeste travail vous honore tous.

A Abdoulaye SOUTOURA, Souleymane SANOGO merci pour votre soutien

Aux aînés Dr : Koké DIAKITE, Fatoumata DOUCOURE, Moussa CISSE, Daouda SANOGO, Souleymane SANOGO, Amadou BERTHE, Drissa KONE, Balkissa TRAORE, Amadou BERTHE

Merci de votre collaboration et de votre disponibilité pour la réalisation de ce travail.

A tout le personnel du CNTS plus particulièrement au Pr Mounirou BABY, Dr Tiéman SISSOKO, Dr Hassane GUYTEYE, Dr SANOGO, Sékou Oumar COULIBALY, Mme YARA, Gaoussou TOGORA, Hamala, URO OGON, Seydou BAGAYOKO, Amadou TRAORE, Alpha GUINDO, Mariam DIARRA, Diakaridia KONATE, N'Falaye KAMISSOKO pour la bonne ambiance et l'humour que vous m'avez toujours réservés au sein du service. Que Dieu vous bénisse.

A tout le personnel de l'ASACODIA, pour votre collaboration et vos conseils.

A tout le personnel du service de Néphrologie et d'Hématologie-Oncologie du CHU Point G

Merci pour votre collaboration.

A tout le personnel du CRLD

L'enthousiasme, l'investissement et la joie de vivre ne m'ont pas fait défaut. Je vous suis reconnaissant. Qu'Allah le tout puissant vous donne longue vie.

A toute la promotion « Professeur Hamar Alassane TRAORE »

Courage et plein succès dans toutes nos entreprises.

Au corps professoral de la FMPOS : Pour l'intérêt que vous accordez aux étudiants et la qualité de l'enseignement dispensé.

Merci à tous les donneurs de sang, les malades drépanocytaires et insuffisants rénaux qui ont accepté de participer volontairement à cette étude.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADBS: Association des donneurs bénévoles de sang

ADN: Acide Désoxyribonucléique

Ag: Antigène

ARN: Acide Ribonucléique

ATL: Adult T cell Leukemia

CHU: Centre Hospitalier-Universitaire

CNTS: Centre National de Transfusion Sanguine

CRLD: Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose

DO: Densité Optique

Env: Enveloppe

ELISA: Enzyme Lynked Immuno Sorbent Assay

EDTA: Ethylène Diamine Tétra-Acétique

FMPOS: Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Gag: Group Antigen

GP: Glycoprotéine

HCV: Hepatitis C Virus

HTLV: Human T-Lymphotropic Virus

IN: Intégrase

LTR: Long Terminal Repeat

NCI: National Cancer Institute

P: Protéine

PCR: Polymerase Chain Reaction

Pol: Polymérase

PR : Protéase

Rh: Rhésus

ROT : Réflexe ostéo-tendineux

RT: Reverse Transcriptase

TCGF: T Cell Grow Factor

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

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humain

VS: Valeur seuil

Sommaire :

	Pages
INTRODUCTION.....	
1	
OBJECTIFS.....	
3	
GENERALITES.....	4
METHODOLOGIE.....	
....20	
RESULTATS.....	2
9	
DISCUSSION.....	4
2	
CONCLUSION ET	
RECOMMANDATIONS.....	47

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....

.....48

ANNEXES DIABATE Drissa Tiémoko

<i>RECOMMANDATIONS</i>	65
REFERENCES	67
ANNEXES	70

I. INTRODUCTION

Le virus HTLV-1 (Human T Cell Lymphotropic Virus type 1) est le premier rétrovirus oncogène découvert chez l'homme en 1980 par les américains et les japonais à partir d'une culture de lymphocytes T CD4+. Ces cellules provenaient du sang périphérique d'un patient ayant une hémato dermatie T, considérée initialement comme un lymphome T cutané avec une phase leucémique [35, 44]. Il est l'agent étiologique de deux maladies très sévères : la leucémie/lymphome T de l'adulte (ATL) et la para parésie spastique tropicale (TSP) ou myélopathie associée à HTLV-1 (TSP/HAM). Le virus HTLV-1 se transmet difficilement et nécessite des contacts répétés. D'une part de la mère à l'enfant, principalement par un allaitement prolongé de plus de 6 mois ; la transmission prénatale semble exceptionnelle [19]. D'autre part, le virus se transmet par contact sexuel et par transfusion des produits sanguins contaminés ou chez les toxicomanes aux drogues intraveineuses. La prévalence de l'infection HTLV-1 est très hétérogène à l'échelle mondiale mais également au niveau des populations [26]. Entre 15 et 25 millions d'individus seraient infectés. Cependant le HTLV-1 n'est pas un virus ubiquitaire. En effet, il existe des zones de forte endémicité qui sont la région Caraïbe, le Japon, le Sud des Etats Unis, le Nord de l'Amérique Latine, l'Afrique Noire et les Seychelles [16, 36]. Dans ces régions 0,5 à 50% des sujets, selon le sexe et l'âge, possèdent des anticorps dirigés contre les antigènes viraux d'HTLV-1.

L'Afrique subsaharienne est considérée comme l'un des plus grands foyers de l'infection HTLV-1, avec environ 2 à 4 millions d'individus infectés [48]. En France, la détection des anticorps anti-HTLV-1 est obligatoire dans les centres de transfusion depuis le 15 juillet 1991 [7, 33]. Ce n'est pas le cas en Afrique où l'on dénote le plus grand foyer d'infection par HTLV-1 (plus de 10 millions de séropositifs).

Au Mali, très peu d'études ont été réalisées sur le HTLV-1 en rapport avec la sécurité transfusionnelle, notamment dans la population des donneurs de sang et chez les polytransfusés. Une seule étude effectuée au CNTS donnait une séroprévalence de 1,64% chez les donneurs de sang [22]. La prévalence de cette infection est mal connue au Mali bien que l'infection ait été associée au lymphome cutané chez un

patient atteint de SIDA et à la leucémie lymphocytaire T de l'adulte [10, 24]. Cependant dans le cadre d'une enquête sur la prévalence du VIH réalisée à Bamako chez 117 prostituées, il a été retrouvé une infection par le HTLV-1 chez 7% des femmes (Simon F. *communication Personnelle en 1996*).

Malgré ces données qui indiquent la présence du HTLV-1 au Mali, le dépistage de l'infection n'est pas systématique au Centre National de Transfusion Sanguine de Bamako. Par ailleurs, environ 60% de nos dons sont issus des donneurs de remplacement ne garantissant pas une sécurité transfusionnelle optimale recommandée.

Nous avons entrepris cette étude de séroprévalence sur le HTLV-1 chez les donneurs de sang et chez les malades polytransfusés afin d'évaluer le risque de transmission par les produits sanguins et de proposer des solutions d'amélioration de la sécurité transfusionnelle dans notre pays.

II. OBJECTIFS

1. Objectif général

Evaluer la prévalence de l'infection par le HTLV-1 chez les donneurs de sang et les malades polytransfusés à Bamako au Mali.

2. Objectifs spécifiques

- ✓ Déterminer la séroprévalence du HTLV-1 chez les donneurs de sang à Bamako.
- ✓ Déterminer la séroprévalence du HTLV-1 chez les malades polytransfusés à Bamako.
- ✓ Tester la relation entre le nombre d'unités de sang transfusés et la fréquence de l'infection par le HTLV-1 chez les polytransfusés.

III. GENERALITES

1. RAPPEL HISTORIQUE

La découverte de la transcriptase inverse par Renato Dulbecco, Temin Howard et David Baltimore dans les années 1970 [37] fut à l'origine de l'identification du virus HTLV-1. Robert Gallo, alors jeune chercheur au NCI (National Cancer Institute) de Bethesda près de Washington avait compris qu'il pouvait se servir de la transcriptase inverse pour donner à ses recherches une nouvelle direction. Il décida de rechercher la transcriptase inverse dans les cellules leucémiques humaines. Bernard Poiesz toujours dans le laboratoire de Gallo montra qu'on pouvait faire croître et multiplier indéfiniment certaines cellules leucémiques en leur apportant de l'Interleukine-2 découvert par Doris Morgan et Francis Ruscetti (1976) appelée encore TCGF (T Cell Grow Factor) synthétisé par certains lymphocytes T [35]. C'est en cultivant les cellules malignes de Bernard Poiesz avec de l'Interleukine-2 que le HTLV-1 fut isolé en 1978-1979. Les cellules provenaient de 2 patients souffrant de leucémie. Les résultats de cette découverte furent publiés en 1980 et au début de 1981. Le premier isolat provenait de lymphocytes d'un malade noir d'Alabama âgé de 10 ans (Charles Robinson) atteint d'un lymphome agressif diagnostiqué comme mycosis fongoïde. Le deuxième isolat provenait d'un autre noir atteint de syndrome de Sezary. Gallo désigna le virus par l'acronyme HTLV-1 signifiant au départ Human T Cell Lymphoma Virus. Le « L » allait être réinterprété pour désigner d'abord Leukemia et pour devenir ensuite Lymphotropic. Le numéro d'ordre ne fut attribué qu'en 1982 quand l'équipe de Gallo isola un autre rétrovirus de la même famille : le HTLV-2 [12].

Dans les deux années qui suivirent sa découverte, les virologistes américains et japonais démontrèrent qu'il était à l'origine d'une maladie très particulière, rare chez les blancs d'Amérique du nord et chez les européens, endémique chez les noirs aux Caraïbes et chez les Africains: la leucémie à lymphocyte T de l'adulte [14].

Cette maladie semblable au syndrome de Sezary ne fut reconnue comme une entité clinique distincte qu'en 1977 à la suite de sa description magistrale par Kyoshi Takatsuki, Médecin à Tokyo [42].

2. CLASSIFICATION DU VIRUS HTLV-1

Le virus HTLV-1 est un virus de la famille des retroviridae qui constituent une famille de virus à ARN disposant de la transcriptase inverse. L'être humain peut être infecté par des rétrovirus de 3 genres : les lentivirus, Les deltaretrovirus et les spumavirus. Ces derniers ont été identifiés chez de nombreux mammifères mais ne sont associés à aucune pathologie chez l'homme et l'animal. Les 2 premiers sont des oncovirus à l'origine de cancers. Les lentivirus entraînent des maladies à évolution lente dont les pneumonies et des désordres neurologiques. Le VIH1 et VIH2 appartiennent à ce genre. Les deltaretrovirus parmi lesquels se retrouvent les HTLV (HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3, HTLV-4) qui sont responsables de maladies plus rares et moins médiatisées [25, 32].

3. CARACTERISTIQUES VIROLOGIQUES DU HTLV-1

3.1 Structure du virus (voir figure 1)

Comme l'ensemble des rétroviridae, le HTLV1 est un virus enveloppé de taille moyenne (100 nm). L'enveloppe virale porte une protéine transmembranaire (gp21) et une protéine de surface (gp46). Elle est renforcée sur sa face interne par une matrice protéique et une nucléocapside. La partie centrale dense(ou core) comprenant les brins d'ARN associés à la reverse transcriptase et des protéines internes [32].

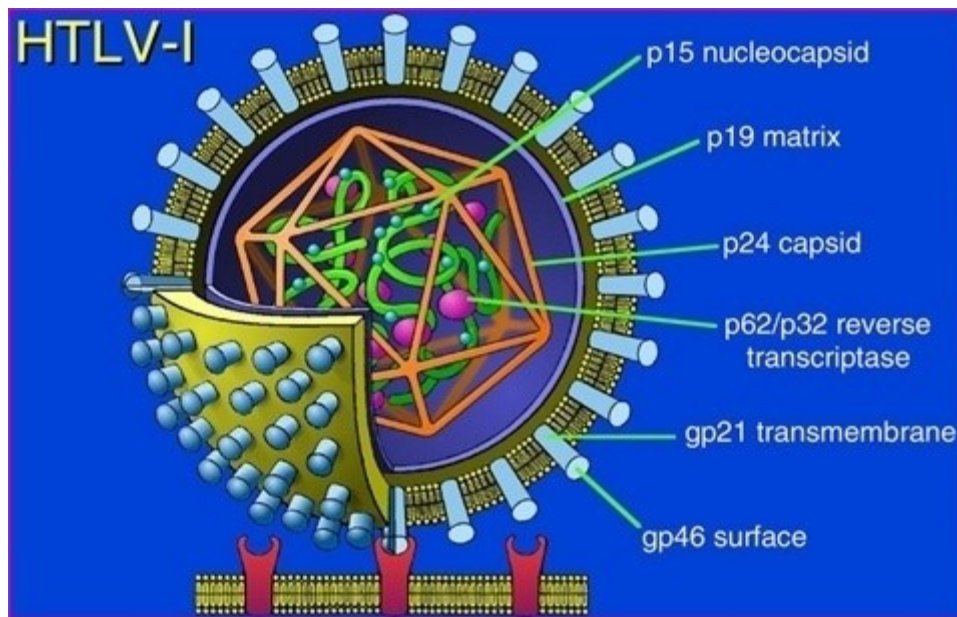


Figure 1 : structure schématique du HTLV-1.

Source: <http://researchnews.osu.edu/archive/htlvi12pics.htm>

3.2. Organisation génomique et protéines virales :

Comme pour les autres rétrovirus, le HTLV-1 comprend 3 gènes structuraux : **gag**, **Pol**, **env**. Le gène **gag** (groupe antigène) code pour la protéine virale P53 précurseur de trois polypeptides constituant de la matrice (p19), de la capsid (p24) et de la nucléocapsid (p15). Ces polypeptides constituent les principales protéines structurales internes du virus. Le gène **Pol** (polymérase) code pour la transcriptase

réverse (RT), la protéase virale (PR), et l'intégrase (IN). Le gène **env**. (enveloppe) code pour les glycoprotéines d'enveloppe. Le précurseur a un poids moléculaire de 54kD et de 68kD après glycosylation. Ce précurseur glycosylé est clivé en protéine membranaire d'enveloppe : la glycoprotéine 46 (gp46) et en protéine transmembranaire d'enveloppe : la glycoprotéine 21 (gp21). Les trois gènes sont flanqués à leurs extrémités par de courtes séquences répétitives appelées LTR (Long Terminal Repeat) à partir desquelles s'effectuent la transcription du virus.

C'est également sur certaines séquences du LTR que viennent des protéines régulatrices codées par le virus. En effet, en plus des trois(3) gènes structuraux, le génome du rétrovirus contient des gènes responsables de leur pouvoir oncogène ou des gènes de régulation. Ces gènes sont localisés dans les régions PX situé entre le gène **env** et la séquence LTR à l'extrémité 3'.

La région PX code pour les protéines P40 tax, P27 et P21 rex.

La protéine P40 tax agit comme un trans-activateur capable d'activer l'expression des gènes cellulaires (gène de l'interleukine 2 et du récepteur à l'interleukine).

Les protéines rex sont des régulateurs post-transcriptionnels capables d'inhiber l'expression et la réplication du virus [49].

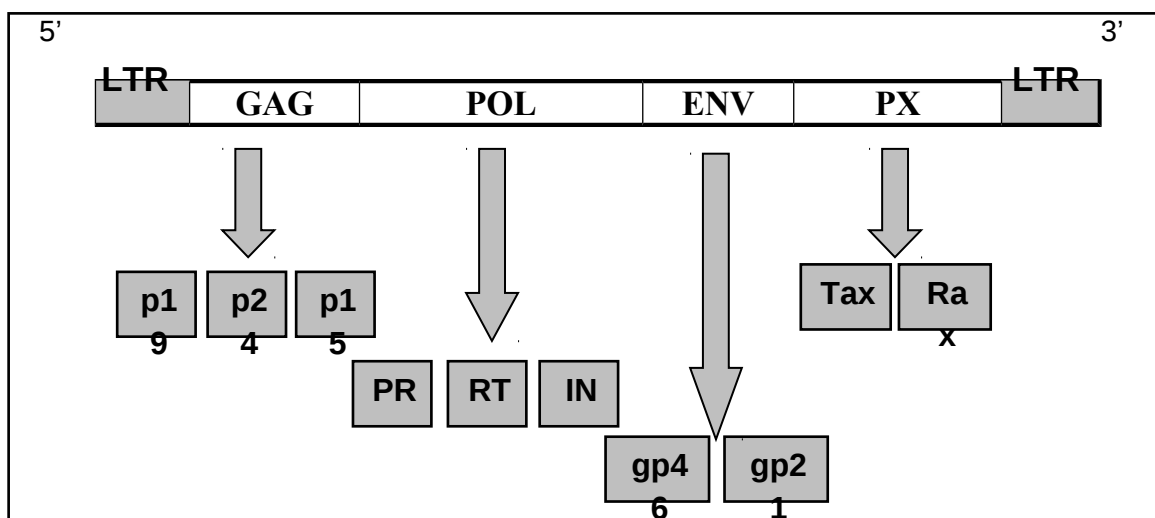


Figure 2 : organisation génomique du HTLV-1 et origines des principales protéines virales matures. Source [32]

4. CYCLE DE REPLICATION ET REGULATION

Le récepteur ou les récepteurs reconnus par les protéines de surface virale ne sont pas identifiés. *In vivo*, la cible principale du HTLV est le lymphocyte T CD4+. Les lymphocytes T CD8+ sont également infectés *in vivo* [28]. Après l'interaction virus-récepteurs, il y a fusion des enveloppes virale et cellulaire, transformation de l'ARN génomique en ADN par transcription inverse dans la nucléocapside virale présente dans le cytoplasme, intégration du génome viral dans le génome cellulaire à

l'occasion d'une mitose. L'expression du génome viral intégré ou provirus va alors dépendre de celle des séquences régulatrices présentes dans les LTR. La protéine virale Tax est un puissant activateur de la transcription virale. La protéine Rex facilite l'exportation cytoplasmique des ARN messagers non épissés et diminue entre autre la production de la protéine Tax favorisant ainsi une faible production virale et une latence. La protéine Tax est un trans-activateur agissant sur la transcription virale mais également sur la transcription de nombreux gènes cellulaires [13]. Ainsi le virus se multiplie principalement par l'expansion clonale des cellules infectées et non par production des particules virales. Il peut également être transféré d'une cellule infectée à une autre par contact [4]. La protéine Tax contribue ainsi directement à la transformation des cellules infectées et au développement de l'ATL.

5. EPIDEMIOLOGIE ET MODES DE CONTAMINATION

5.1. MODES DE CONTAMINATION

La transmission du HTLV-1 nécessite des contacts répétés, rapprochés. Il existe deux modes de transmission : la transmission verticale et la transmission horizontale.

La transmission horizontale peut s'effectuer par voie sanguine lorsqu'il y a présence des cellules infectées (transfusion, drogues injectables) et par voie sexuelle, le virus étant présent dans le sperme, les sécrétions génitales féminines.

La transmission verticale s'effectue de la mère à l'enfant. Elle a été mise en évidence par des enquêtes épidémiologiques intrafamiliales au Japon.

Cette transmission peut s'effectuer à différents moments : *in utero* au début ou en fin de grossesse par passage trans-placentaire est exceptionnel et serait en cause dans 0,5

à 1% des Cas. L'essentiel de la contamination se produit dans la période néonatale par allaitement. Le taux de transmission est de l'ordre de 10 à 20%.

Plusieurs arguments plaident en faveur de ce mode de transmission :

- les arguments virologiques avec présence du virus dans le lait et une relation entre présence du virus dans le lait, virémie et fort taux anticorps ;
- les arguments épidémiologiques, plusieurs enquêtes réalisées au Japon ont démontré la transmission verticale du virus lors de l'allaitement [20];
- les arguments expérimentaux: Des expériences sur le marmouset et le lapin ont permis de mettre en évidence la transmission du virus par le lait [21] .

5.2. EPIDEMIOLOGIE

La prévalence de l'infection par le virus HTLV-1 varie d'un pays à un autre, d'une région à une autre et même d'un village à un autre [23]. Elle varie également selon de nombreux critères :

- Age du sujet : augmentation importante à partir de 40 à 60 ans ;
- Sexe : prévalence plus élevée chez les femmes surtout après 40 ans. Ceci pourrait être lié à un effet cohorte et à la forte transmissibilité sexuelle orientée préférentiellement dans le sens homme-femme ;
- Ethnie
- Environnement

L'HTLV-1 n'est pas un virus ubiquitaire. La distribution de l'infection HTLV-1 est très hétérogène à l'échelle mondiale mais également niveau des populations [26]. Entre 15 et 25 millions d'individus seraient infectés, 2 à 10% sont malades. Les principales régions de forte prévalence sont : le Japon, en particulier le Sud-ouest (1 à 35%) ; la région Caraïbe (2 à 6%) ; l'Amérique du Sud (Colombie, Guyane française, Brésil, Surinam), l'Amérique centrale, l'Afrique sub-saharienne (0,5 à 10%), l'Asie du Sud-Est et l'Océanie (Nord de l'Australie). Aux Etats-Unis, 0,014 à 0,021 % des

donneurs de sang sont infectés avec une prédominance chez les femmes noires, hispaniques ou asiatiques [14, 32]. En France métropolitaine la séroprévalence est faible et évaluée à moins de 0,003%, contre 3% aux Antilles françaises et en Guyane [34, 38]. Sont également infectées les populations des îles de l'Océan indien (île de la Réunion, Seychelles), des pays du Moyen-Orient (Koweït, Iran, Irak, Israël), de l'Inde, les populations autochtones de Papouasie Nouvelle Guinée, d'Australie, des îles Salomon.

L'Afrique intertropicale, surtout l'Afrique centrale (Gabon, RDC) sont également infectées [14].

En Afrique environ 2 à 4 millions d'individus seraient infectés par ce virus [48]. Ce qui place le continent africain comme la plus grande zone endémique de l'infection.

Au Mali, la séroprévalence est un peu mal connue. Une étude réalisée en 2000 au CNTS (Centre National de Transfusion Sanguine) chez les donneurs de sang avait donné une séroprévalence de 1,64% [22]. Dans le cadre d'une enquête sur la prévalence de l'infection par le VIH menée à Bamako sur 117 prostituée, avait retrouvé une infection par le HTLV-1 chez 7% des femmes (Simon F. *communication Personnelle en 1996*).

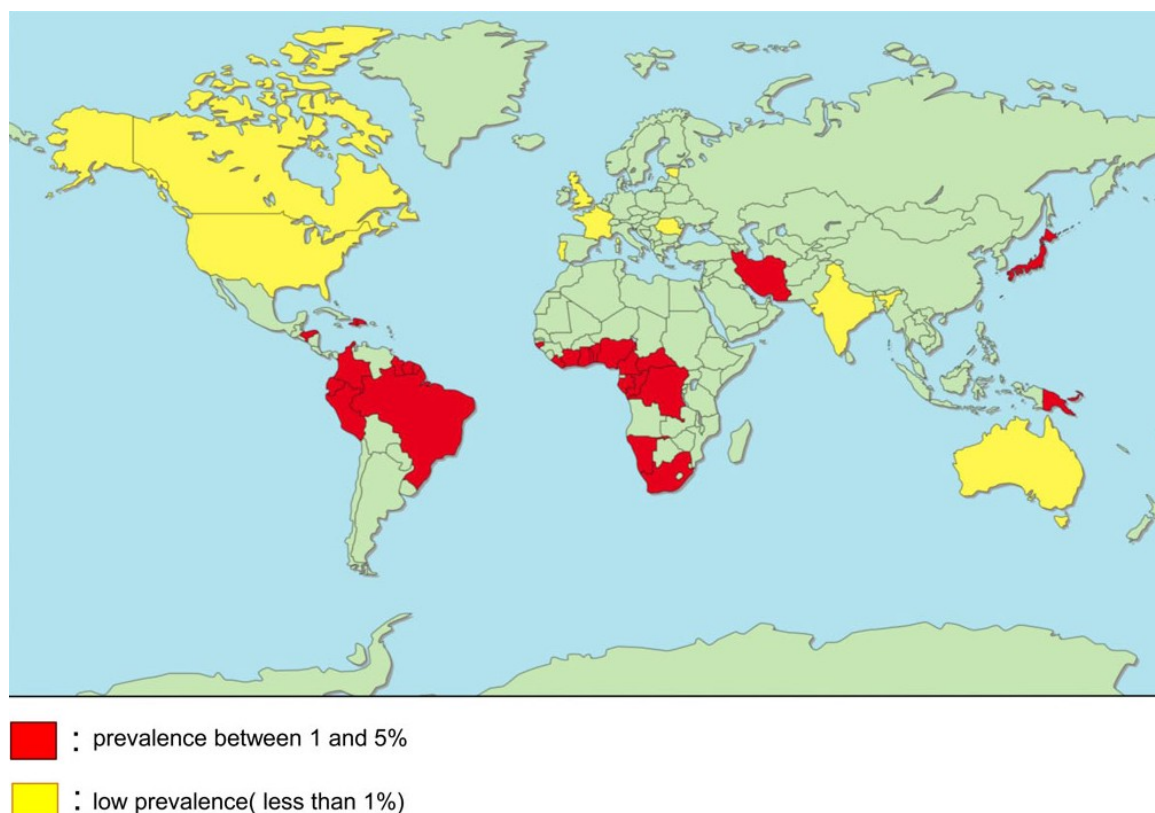


Figure 3 : la répartition géographique du virus HTLV-1 dans les pays où la maladie est endémique. Source [48].

5.3. REPARTITION GEOGRAPHIQUE DES SOUS GROUPES MOLECULAIRES

Le HTLV-1 se caractérise par une variabilité génétique beaucoup plus faible comparée à celle du VIH. La cause de cette faible variabilité est due au type de multiplication utilisé par ce virus. La multiplication est principalement liée à une expansion clonale et non à des cycles viraux productifs comme pour le VIH.

Malgré cette homogénéité génétique, plusieurs sous types génomiques de HTLV-1 ont pu être identifiés par l'analyse phylogénétique des séquences virales. Ces sous types de A à F ont également des distributions géographiques propres [47].

Le sous-type A est le premier décrit. Il est dit cosmopolite car très largement répandu au niveau mondial. C'est le sous-type majoritaire en Europe, au Japon, aux Caraïbes, en Amérique, en Afrique du Nord et de l'Ouest, en Asie du Sud-est et en Océanie. Ce sous-type aurait disséminé au niveau mondial par l'intermédiaire des grands mouvements de populations comme la traite des esclaves de l'Afrique vers l'Amérique [45]. Le sous-type B est retrouvé en Afrique centrale (RDC, Cameroun....). Le sous-type C est très variable et prédomine en Mélanésie et en Océanie. Le sous-type D est minoritaire en Afrique centrale et a été identifié chez les pygmées. Les sous-types E et F regroupent quelques isolats d'Afrique centrale [32].

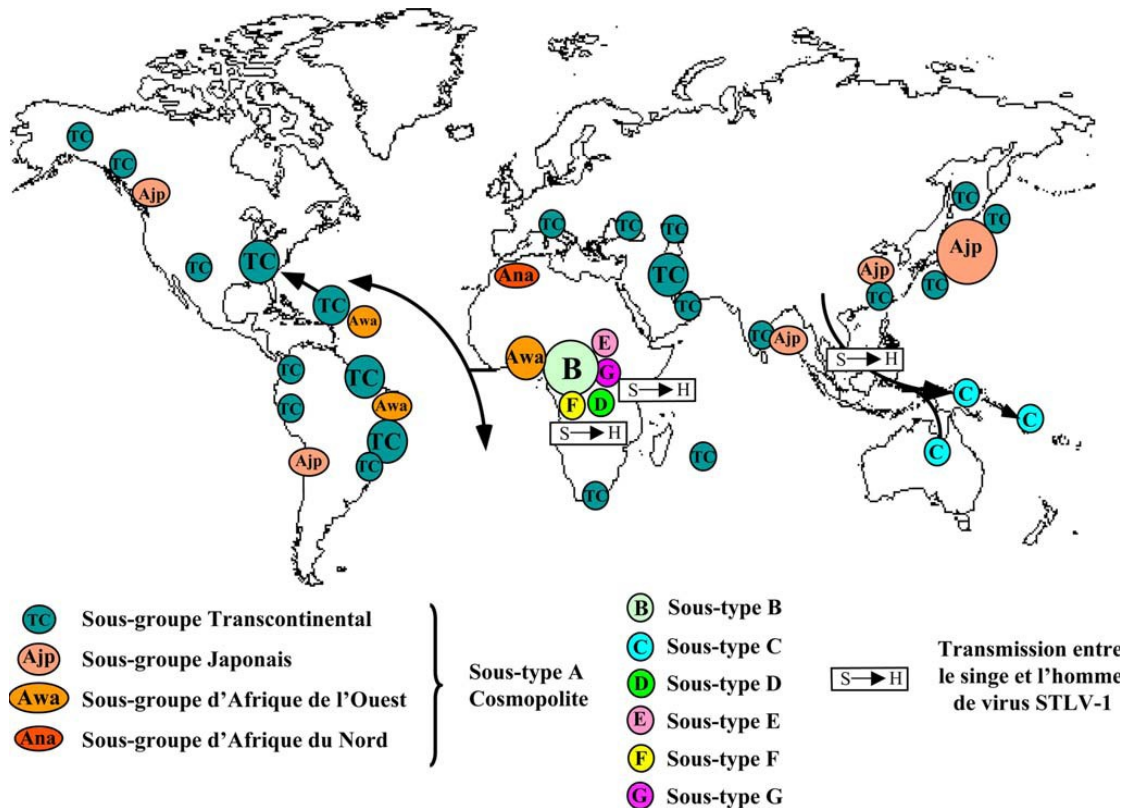


Figure 4: répartition géographique des différents sous types moléculaires d'HTLV-1 (A-G) et les principales voies de dissémination par les mouvements de populations infectées. *Source [14]*

6. LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

Malgré les propriétés transformantes du HTLV-1, liée essentiellement à la protéine Tax, la très grande majorité des sujets infectés par HTLV-1 restent asymptomatique [2]. Cependant le virus HTLV-1 est responsable de deux maladies sévères et fatales:

la leucémie/lymphome T de l'adulte (ATL) et la para parésie spastique tropicale (TSP) ou myélopathie associée à HTLV-1 (TSP/HAM).

6.1 La leucémie/lymphome T de l'adulte liée à HTLV-1 (ATL):

L'ATL est une prolifération de lymphocytes T matures activés porteurs des marqueurs CD4 et CD25 [27].

Elle représente 50 à 60% des hémopathies et atteint les adultes avec un pic d'incidence entre 50- 69 ans, majoritairement les hommes, mortelle en quelques mois (6-9 mois) [14]. Trois formes cliniques ont été décrites.

- La présentation clinique des formes aiguës rapidement mortelles associe: polyadénopathies, hépato-splénomégalie, lésions cutanées variées, hyperlymphocytose atypique (cellules en « trèfle » à noyau convoluté dans les formes leucémiques), hypercalcémie parfois révélatrice et inconstamment les manifestations neurologiques, gastro-intestinales ou pulmonaires. Il s'agit de formes leucémiques ou lymphomatoses.
- Une forme chronique à évolution lente sans hypercalcémie, ni atteinte autre que ganglionnaire, hépatosplénique ou cutanée. La médiane de survie est de 24 mois.
- Une forme indolente dite «*smoldering*» (5%) qui peut progresser vers la forme chronique ou aiguë.

Des infections opportunistes : pneumocystose, anguillulose sont dues à l'immunodépression induite par le HTLV-1, y compris chez les « porteurs sains ».

Parmi les sujets infectés, 2 à 3% développent une ATL, 20 à 40 ans après la contamination verticale (allaitement maternel dans plus de 95% des cas [31].

6.2 La para parésie spastique tropicale (TSP) ou myélopathie associée à HTLV-1 (TSP/HAM) :

La TSP est une maladie démyélinisante, inflammatoire de la moelle épinière (myélopathie) caractérisée par des lombalgies, des troubles de la marche, une sensation de raideur, des douleurs des membres inférieurs, des troubles génitaux-sphinctériens : impériosité mictionnelle incontinence urinaire pollakiurie. C'est une para parésie spastique, systémique, avec ROT pyramidaux aux 4 membres, signe de Babinski uni ou bilatéral [40]. Elle atteint essentiellement les adultes, avec un pic

d'incidence à 43 ans, majoritairement des femmes et survient chez moins de 1 % des sujets infectés par HTLV-1 [29]. Elle se déclare rapidement en moins de 3ans après contamination par transfusion sanguine [17].

6.3 Les autres manifestations systémiques liées à l'HTLV-1

Elles sont associées au TSP/HAM. Il s'agit de :

- alvéolite lymphocytaire chez 80% des patients : scanner thoracique : infiltrat interstitiel,
- syndrome sec (50%) oculaire et/ou buccal,
- myosite (3 à 5%),
- uvéite (15%).

Les arthrites sont observées chez les patients atteints d'ATL. Ce sont des polyarthrites chroniques peu destructives et cortico-sensibles.

7. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le diagnostic comporte 2 approches : le diagnostic direct qui correspond à la mise en évidence du virus ou de ses constituants et le diagnostic indirect qui repose sur la détection d'anticorps spécifiques.

7.1. Diagnostic direct

7.1.1. Cultures virales : A partir des lymphocytes des patients infectés : détection des antigènes viraux dans le surnageant de culture. Elle n'est pas utilisée en diagnostic de routine du fait de sa lourdeur, du délai de rendu des résultats et de son manque de sensibilité.

7.1.2. Polymérase Chain Reaction :

Technique la plus utilisée en raison de son niveau de sensibilité et de spécificité. Elle Permet la détection et la différenciation des HTLV-1 et HTLV-2. Elle peut permettre la quantification de l'ADN pro viral et de déterminer ainsi la charge pro virale qui serait un marqueur pronostic.

7.2. Diagnostic indirect

7.2.1. Tests de dépistage : Technique immuno-enzymatique ELISA, le plus souvent mixte HTLV-1 et HTLV2. Sensible et spécifique.

7.2.2. Tests de confirmation : En raison des faux positifs rencontrés avec les tests de dépistage, un test de confirmation par western blot est nécessaire pour tout sérum trouvé positif ou douteux.

8. TRAITEMENT ET PREVENTION

Le traitement curatif est le plus souvent décevant et il est essentiellement symptomatique.

- ATL : résistance aux chimiothérapies conventionnelles, donc mauvais pronostic. Meilleurs résultats avec l'association azidothymidine et interféron alpha.
- TSP/HAM : nombreux essais (corticoïdes, plasmaphérèses, immunoglobulines iv, interféron, zidovudine, vitamine C à fortes doses acide valproïque).

La prévention des infections à HTLV-1 repose sur :

- le dépistage systématique des donneurs de sang;
- l'utilisation des préservatifs lors des rapports sexuels avec un partenaire infecté,
- la mise à disposition de seringues à usage unique chez les toxicomanes,
- le dépistage des mères avant allaitement ; la suppression de l'allaitement chez les mères infectées.

La faible variabilité génétique du virus permet d'envisager la mise au point de vaccins préventifs voire thérapeutiques. Des succès vaccinaux chez le lapin et le rat ont été enregistrés [18, 39]. Des vaccins proches de ceux développés pour d'autres rétrovirus comme le Féline Leukemia virus (FeLV) servent de modèles d'étude [6], mais les résultats cliniques tardent à venir [11].

IV. METHODOLOGIE

1. LIEUX D'ETUDE

L'étude a été effectuée au Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS), dans les services d'hématologie oncologie, de néphrologie du Centre Hospitalier Universitaire du Point G et au Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose (CRLD).

Le **CNTS** est situé en commune II du district de Bamako dans le quartier de Quinzambougou sur la rue ACHKABAD. C'est le centre de référence pour la collecte, le traitement et la distribution de produits sanguins au Mali. Il reçoit environ 25000 dons de sang majoritairement familiaux de compensation et distribue 20000 produits sanguins labiles (sang total, concentré de globules rouges, plasma frais congelé, plasma riche en plaquettes).

Le CHU du Point G est l'un des deux plus grands hôpitaux du Mali. Il est situé sur la colline du Point G à côté de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie à 8 Km du centre ville de Bamako. Il comporte plusieurs services dont celui d'hématologie-oncologie médicale et de néphrologie.

Le service de **Néphrologie** du CHU Point G est l'unique structure publique spécialisée de prise en charge des affections rénales au Mali. Il accueille les malades de tout âge provenant de l'intérieur et de l'extérieur du Mali. Il comporte deux unités : hémodialyse et hospitalisation.

Le service **d'Hématologie-Oncologie médicale** est aujourd'hui la référence des affections hématologiques et cancéreuses.

Le **CRLD** est également situé sur la colline du Point G à proximité de la mosquée. C'est un établissement public à caractère scientifique et technologique, créé par la loi N° 08-046/p-RM DU 22 Décembre 2008 et le Décret N 08-770/PM du 29 Décembre 2008.

Il comporte une unité de consultations et d'explorations fonctionnelles ; une unité d'hospitalisation adultes et enfants. Il a une capacité de 10 berceaux, de 5 lits pour enfants et 10 lits pour adultes.

2. TYPE ET PERIODE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude transversale qui s'est déroulée de Janvier à Décembre 2011.

3. POPULATION D'ETUDE ET ECHANTILLONNAGE

3.1. Population d'étude : Notre population était composée de donneurs de sang du CNTS et des malades polytransfusés des services de néphrologie, d'hématologie oncologie du CHU du Point G et du CRLD.

Définition d'un donneur de sang : C'est une personne âgée de 18 à 60 ans, ayant des antécédents médicaux satisfaisants et paraissant bien portante, sans comportement à risque, qui se fait prélever son sang, traité et stocké dans une banque de sang avant d'être servi à un ou une malade.

Définition de polytransfusé : tout patient ayant bénéficié d'au moins deux séances de transfusions de produits sanguins.

Critères d'inclusion :

Pour les donneurs de sang

- avoir donné son consentement écrit
- être âgé de 18 à 60 ans ;
- être physiquement apte à l'examen clinique ;
- avoir un poids supérieur ou égal à 55 kg ;

Pour les malades polytransfusés

- avoir donné son consentement écrit
- être un malade suivi dans les services d'hémo-oncologie, de néphrologie du CHU Point G et du CRLD.
- avoir reçu au moins deux transfusions sanguines documentées.

Critères de non inclusion.

- N'avoir pas donné son consentement écrit

Pour les donneurs de sang

- Etre sous médication ;

- Avoir une maladie chronique;
- Avoir été transfusé ;
- Avoir un comportement à risque de maladies sexuellement transmissibles (MST) ;
- Etre en période de menstrues, d'allaitement ou de grossesse pour les femmes

Pour les malades

- N'avoir jamais été transfusé et /ou ayant reçu moins de 2 transfusions.

3.2. Taille de l'échantillon

La prévalence de HTLV-1 étant de 1,64% chez les donneurs de sang [10], en estimant que la prévalence sera 3,5 fois plus élevée chez les malades avec un ratio de 5 /1 entre malades et donneurs et une puissance de 80%, la taille minimum de l'échantillon calculée était de 780 donneurs de sang et 156 patients polytransfusés.

4. VARIABLES MESUREES

- Age en années
- Sexe
- Groupe sanguin ABO et RhD
- Sérologie HTLV-1, HIV, HBV, HCV, Syphilis
- Le service d'hospitalisation
- Nombre de transfusions reçues
- Statut de donneur (donneur volontaire régulier et de remplacement)

5. METHODES D'ETUDE

5.1. Le prélèvement de sang : Avant tout prélèvement de sang, les participants ont été informés de façon orale et écrite détaillée sur l'étude. Un consentement individuel écrit et signé a été obtenu de chaque participant. La quantité de sang recueillie était de 5 ml à partir de la tubulure de poche de sang pour les donneurs de sang, et par ponction veineuse chez les malades. Ce sang était reparti de façon égale dans un tube à hémolyse et dans un tube d'EDTA. Les échantillons prélevés sont centrifugés à 400G et les sérums sont conservés à -20 °C avant d'être analysés.

5.2. Technique de dépistage du HTLV-1

Pour la recherche des anticorps anti HTLV-1, nous avons utilisé une technique ELISA : kit Murex HTLV-1 + 2 des laboratoires Abbott. C'est une technique immuno enzymatique qualitative basée sur la détection des anticorps anti HTLV-1 et 2 dans les sérums ou dans les plasmas.

5.2.1. Principe de la méthode

Murex HTLV-1+2 est un test basé sur un système de cupules recouvertes de peptides synthétiques des protéines d'enveloppe de l'HTLV-1 et de l'HTLV-2 et d'une protéine transmembranaire recombinante de l'HTLV-2. Le conjugué est un mélange des mêmes antigènes des peptides et d'une protéine transmembranaire recombinante de l'HTLV-1

Les échantillons à analyser et les contrôles sériques sont incubés dans des cupules et les anticorps anti-HTLV-1 présents dans l'échantillon ou les contrôles sériques se lient aux antigènes dans la cupule ; l'échantillon et tout excès d'anticorps sont ensuite éliminés par lavage.

Lors de l'étape suivante, le conjugué est ajouté et se lie aux anticorps spécifiques déjà liés aux antigènes dans la cupule. Les échantillons ne contenant pas d'anticorps spécifiques n'entraîneront pas la fixation du conjugué à la cupule. Le conjugué non lié est éliminé par lavage et une solution de substrat composée de mélange de 3, 3', 5,5'-tétraméthylbenzidine (TMB) et d'eau oxygéné est déposée dans les cupules. Les cupules ayant fixés le conjugué développent une couleur violette qui vire à l'orange lorsque la réaction est stoppée avec de l'acide sulfurique. L'intensité de la couleur dans les cupules mesurée par l'absorbance est directement proportionnelle à la concentration en anticorps anti-HTLV présents dans l'échantillon, l'intensité de la couleur peut alors être lue par spectrophotométrie à 450 nm.

C'est une méthode très sensible et avec une bonne spécificité. Elle est simple à manipuler, de moindre coût et stable dans nos conditions climatiques. Elle est donc d'usage pratique en Afrique.

5.2.2. Matériel et réactifs

Composition de la trousse murex HTLV 1+2 et conditions de conservation

La trousse était composée de:

- Cupules recouvertes : 1 plaque (8E22- 02) ou 5 plaques (8E22- 04) de 96 cupules recouvertes d'antigène HTLV-1 ;
- Diluant échantillon : 1 flacon contenant 36ml de tampon et des détergents ;
- Conjugué : 1 flacon contenant des antigènes HTLV conjugué à la peroxydase de raifort et lyophilisés ;
- Diluant conjugué : 1 flacon contenant 7 ml (8E22- 02) ou 36 ml (8E22- 04) d'une solution rouge composée d'un tampon, d'une protéine bovine et d'un détergent ;
- Contrôle positif pour les anticorps anti-HTLV : 1 flacon contenant 1,5 ml de sérum humain inactivé dilué dans du tampon contenant une protéine bovine ;
- Contrôle négatif : 1 flacon contenant 2,5 ml de sérum humain normal dilué dans du tampon de protéines bovines ;
- Diluant substrat : 1 flacon contenant 35 ml d'une solution incolore de citrate de tri- sodium et d'eau oxygénée ;
- Substrat concentré : 1 flacon contenant d'une solution rose de 3,3', 5,5'- tétraméthylbenzidine (TMB) et des stabilisants ;
- Liquide de lavage : 1 flacon (8E22- 02) ou 2 flacons (8E22- 04) contenant 125 ml de liquide de lavage glycine/borate concentré.

N.B. Pour garder leur activité jusqu'à la date d'expiration du coffret, tous les composants doivent être conservés entre 2 et 8°C.

Matériel nécessaire non fourni

- Solution d'arrêt (acide sulfurique 0,5 à 2 mol/l) ;
- Eau distillée ;
- Micropipettes et micropipettes multicanaux;
- Incubateur ;
- Bloc chauffant ;
- Laveur automatique de plaque;
- Bacs réactifs à usage unique ;
- Hypochlorite de sodium pour la décontamination ;
- Solution d'hydroxyde de sodium ;

- Papier absorbant
- Gants

5.2.3. Mode opératoire

Suivre strictement le protocole proposé.

- Reconstituer et mélanger le conjugué, préparer la solution substrat et le liquide de lavage ;
- Utiliser uniquement le nombre de cupules requis pour le test ;
- Ajouter 50 microlitres de diluant échantillon dans chaque cupules ;
- Ajouter 50 microlitres d'échantillons ou 50 microlitres de contrôle dans les cupules. Pour chaque plaque, utiliser la 1^{ère} colonne de cupules pour les contrôles du test.
- Ajouter les contrôles dans les cupules appropriées après avoir distribué les échantillons.
- Pipeter 50 microlitres de contrôle négatif dans chacune des 3 cupules A1 à C1 et 50 microlitres de contrôle positif pour les anticorps anti-HTLV-1 dans la cupule D1
- Recouvrir les cupules avec le couvercle et incuber pendant 30minutes à 37°C en atmosphère humide ;
- A la fin du temps incubation, laver la plaque
- Immédiatement après le lavage de la plaque, ajouter 50 microlitres de conjugué dans chaque cupules
- Recouvrir les cupules avec le couvercle et incuber pendant 30 minutes à 37°C en atmosphère humide ;
- A la fin de temps incubation, laver la plaque ;
- Immédiatement après le lavage de la plaque, ajouter 100 microlitres de solution substrat dans chaque cupules ;
- Recouvrir les cupules d'un couvercle et incuber 30 minutes à 37°C en atmosphère humide.
- Tenir à l'abri de la lumière directe. Une couleur violette devrait apparaitre dans les cupules contenant des échantillons réactifs.

- Ajouter 50 microlitres de solution d'arrêt (acide sulfurique 0,5mol/l à 2 mol/l) dans chaque cupule ;
- Lire la densité optique à 450nm dans les 15 minutes qui suivent.

5.2.4. Calcul et interprétation des résultats

Chaque plaque doit être considérée séparément pour le calcul et l'interprétation des résultats.

- Calcul de la moyenne des DO des triplicats de contrôle négatif

Pour calculer la densité optique (DO) moyenne du contrôle négatif, nous faisons la somme des 3 cupules divisé par 3. La moyenne des DO du contrôle négatif doit être égale à 0,080

- Calcul de la valeur seuil (VS)

Pour calculer la valeur seuil, nous ajoutions 0,2 à la moyenne des triplicats de contrôle négatif.

Exemple : $VS = 0,080 + 0,2 = 0,280$

Les échantillons fournissant une densité optique inférieure à la valeur seuil étaient considérés comme négatifs (non réactifs) par le test Murex-HTLV-1.

Les échantillons présentant une densité optique supérieure ou égale à la VS étaient considérés initialement réactifs (positifs) par le test

Pour les cas positifs de HTLV-1, une deuxième détermination par ELISA était effectuée sur un autre sérum.

NB : Le dépistage des infections par le HIV, le HBV, le HCV a été effectué par ELISA. Le test Venereal Diseases Research Laboratory (VDRL) a été utilisé pour le dépistage de la syphilis. Le groupage sanguin ABO et RhD a été réalisé par la méthode d'agglutination sur plaque (technique de Beth-Vincent et Simonin).

6. SAISIE ET ANALYSE DES DONNEES

Les données ont été saisies et analysées avec le logiciel SPSS version 19.1. Le test de Chi carré a été utilisé pour comparer les proportions et le seuil de signification a été fixé à $\alpha=0,05$.

7. CONSIDERATIONS ETHIQUES

Le protocole d'étude a été approuvé par le comité d'éthique de la faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie du Mali. La participation à l'étude était volontaire. Le consentement écrit de chaque volontaire était obtenu avant toute inclusion dans l'étude.

Afin de prévenir toute contamination iatrogène, chaque prélèvement sanguin a été effectué à l'aide d'instruments stériles neufs à usage unique. Le port de gants était de rigueur pour le personnel. Les données recueillies étaient gardées de façon confidentielle.

V. RESULTATS

i. CHEZ LES DONNEURS DE SANG

Tableau I : répartition des donneurs de sang de l'étude en fonction de la classe d'âge

Classe d'âge	Fréquence	Pourcentage
18-25 ans	402	50,3
26-35 ans	212	26,5
36-45 ans	121	15,1
46-60 ans	64	8,0
Total	799	100

Les donneurs de sang étaient majoritairement des jeunes de 18-25 ans soit 50,3%. Les donneurs âgés de plus de 45 ans étaient minoritaires (8%).

Tableau II : répartition des donneurs de sang de l'étude en fonction du sexe

Sexe	Fréquence	Pourcentage
Masculin	694	86,9
Féminin	105	13,1
Total	799	100

Les donneurs de sang de l'étude étaient majoritairement des hommes soit 86,9%. Le sexe ratio était de 6.

Tableau III : répartition des donneurs de sang de l'étude en fonction de leur statut de donneur

Statut	Fréquence	Pourcentage
Volontaires bénévoles	290	36,3
Remplacement	509	63,7
Total	799	100

La majorité des donneurs avaient des dons de remplacement.

Tableau IV : répartition des donneurs de sang de l'étude en fonction de leur groupe sanguin ABO

Groupe sanguin ABO	Fréquence	Pourcentage
A	176	22,0
B	211	26,4
AB	70	8,8
O	342	42,8
Total	799	100

Les donneurs de sang de l'étude étaient majoritairement de groupe sanguin O (42,8%) suivi du groupe B (26,4%) du groupe A (22%) et du groupe AB (8,8%).

Tableau V : répartition des donneurs de sang de l'étude en fonction de leur groupe sanguin RhD

Groupe sanguin RhD	Fréquence	Pourcentage
Rh positif	762	95,4
Rh negative	37	4,6
Total	799	100

Les donneurs de sang de l'étude étaient majoritairement de Rh positif (95,4%).

Tableau VI: séroprévalence de l'infection HTLV-1 selon la classe d'âge chez les donneurs de sang

Classe d'âge	HTLV-1		Total
	Positif (%)	Négatif	
18- 25 ans	6 (1,5)	396	402
26-35 ans	2 (0,9)	210	212
36-45 ans	1 (0,8)	120	121
46-60 ans	2 (3,1)	62	64
Total	11(1,4)	788	799

Test exact de Fisher $p=0,5$

La séroprévalence de l'infection par le HTLV-1 était de 3,1%, 1,5%, 0,9% et 0,8% respectivement chez les 46-60 ans, 18-25 ans, 26-35 ans et 36-45 ans. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre ces prévalences ($p=0,5$).

Tableau VII: séroprévalence de l'infection HTLV-1 chez les donneurs de sang selon le sexe.

Sexe	HTLV-1		Total
	Positif (%)	Négatif	

Masculin	6(0,9)	688	694
Féminin	5 (4,8)	100	105
Total	11(1,4)	788	799

*Test exact de Fisher p=0.009

La séroprévalence de l'infection par le HTLV-1 était de 0,9% chez les hommes et de 4,8% chez les femmes. Cette séroprévalence était significativement plus élevée chez les femmes que chez les hommes (p=0,009).

Tableau VIII : séroprévalence de l'infection HTLV-1 chez les donneurs de sang en fonction du type de don

Type de dons	HTLV-1		Total
	Positif (%)	Négatif	
Volontaires	7 (2,4)	283	290
Remplacement	4 (0,8)	505	509
Total	11(1,4)	788	799

Test exact de Fisher p=0,059.

La séroprévalence était de 2,4% chez les donneurs volontaires alors qu'elle était de 0,8% chez les donneurs de remplacement. La différence n'était pas statistiquement significative p=0,059.

Tableau IX : séroprévalence de l'infection HTLV-1 chez les donneurs de sang en fonction du groupe sanguin ABO

Groupe sanguin ABO	HTLV-1		Total
	Positif (%)	Négatif	
A	3 (1,7)	173	176
B	1 (0,5)	210	211
AB	4 (5,7)	66	70

O	3(0,9)	339	342
Total	11(1,4)	788	799

Les séroprévalences de HTLV-1 étaient de 5,7%, 1,7% 0,9% et 0,5% respectivement chez les donneurs de sang de groupe AB, A, O et B.

Tableau X : séroprévalence de l'infection HTLV-1 chez les donneurs de sang en fonction du groupe sanguin Rhésus D

Groupe sanguin RhD	HTLV-1		Total
	Positif (%)	Négatif	
Rh positif	11 (1,4)	751	762
Rh négatif	0 (0,0)	37	37
Total	11(1,4)	788	799

Tous les séropositifs HTLV-1 étaient retrouvés dans le groupe des sujets RhD positif (1,4%).

Tableau XI : fréquences des co-infections HTLV-1 et autres agents pathogènes transmissibles par le sang chez les donneurs de sang de l'étude.

Autres pathogènes	HTLV-1		Total
	Positif	Négatif	
HIV	0	7	7
HBs Ag	1	51	52
HCV	0	12	12
Négatif	10	718	728
Total	11	788	799

La plupart des donneurs de sang séropositif pour le HTLV-1 étaient non porteur de marqueur d'infection (10/1). Parmi ceux séropositif au HTLV-1 il y avait seulement un donneur qui portait également l'AgHBs.

Tous les donneurs testés étaient négatifs au VDRL pour le dépistage de la syphilis.

ii. CHEZ LES MALADES POLYTRANSFUSES

Tableau XII : répartition des malades polytransfusés en fonction de la classe d'âge

Classe d'âge	Fréquence	Pourcentage
5-15 ans	14	9,0
16-25 ans	32	20,5
26-35 ans	42	26,9
36-45 ans	25	16,0
46-60 ans	34	21,8
60 ans et plus	9	5,8
Total	156	100

La majorité des malades polytransfusés étaient âgés de moins de 35 ans (56,4%). Les malades âgés de plus de 60 ans étaient les moins représentés (5,8%).

Tableau XIII: répartition des malades polytransfusés en fonction du sexe

Sexe	Fréquence	Pourcentage
Masculin	64	41
Féminin	92	59
Total	156	100

Les malades polytransfusés étaient majoritairement de sexe féminin soit 59%. Le sexe ratio était de 0,7.

Tableau XIV : répartition des malades polytransfusés en fonction de leur groupe sanguin dans le système ABO.

Groupe sanguin ABO	Fréquence	Pourcentage
A	32	20,5
B	44	28,2
AB	15	9,6
O	65	41,7
Total	156	100

Les malades polytransfusés étaient majoritairement du groupe sanguin O (41,7%) suivis de ceux du groupe B (28,2%) et du groupe A (20,5%). Le groupe sanguin AB était le moins fréquent avec 9,6%.

Tableau XV: répartition des malades polytransfusés en fonction de leur groupe sanguin RhD.

Groupe sanguin RhD	Fréquence	Pourcentage
Rh positif	146	93,6
Rh négatif	10	6,4
Total	156	100

Les malades polytransfusés appartenaient étaient majoritairement au groupe Rh positif (93,6%) contre seulement 6,4% de Rh négatif.

Tableau XVI : répartition des malades polytransfusés en fonction du nombre de transfusions reçues.

Nombre de transfusions	Fréquence	Pourcentage
2	36	23,1
3	38	24,4
4	20	12,8
5	13	8,3
6	15	9,6
7	7	4,5

8	10	6,4
9	3	1,9
10	13	8,3
11	1	0,6
Total	156	100

La plupart des malades polytransfusés avaient reçus au moins 3 transfusions sanguines (75%) et seulement 23,1% avaient reçu 2 transfusions.

Tableau XVII : séroprévalence de l'infection HTLV-1 selon la classe d'âge chez les polytransfusés

Classe d'âge	HTLV-1		Total
	Positif (%)	Négatif	
5-15 ans	0(0)	14	14
16-25 ans	4 (12,5)	28	32
26-35 ans	2 (4,8)	40	42
36-45 ans	1 (4)	24	25
46-60 ans	3 (8,8)	31	34
60 ans plus	0 (0)	9	9
Total	10 (6,4)	146	156

La séroprévalence de l'infection par HTLV-1 était 12,5%, 8,8%, 4,8% et 4% respectivement chez les malades polytransfusés de 16-25 ans, 46-60 ans, 26-35 ans, 36-45 ans. Il n'y avait pas de cas détecté chez les 5-15 ans et les plus de 60 ans.

Tableau XVIII: séroprévalence de l'infection HTLV-1 selon le sexe chez les polytransfusés

Sexe	HTLV-1		Total
	Positif (%)	Négatif	
Masculin	3(4,7)	61	64
Féminin	7(7,6)	85	92
Total	10(6,4)	143	156

Test exact de Fisher $p=0,5$

La séroprévalence de l'infection par le HTLV-1 était de 4,7% et 7,6% respectivement chez les malades polytransfusés hommes et les femmes. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre ces séroprévalences ($p=0,5$).

Tableau XIX : séroprévalence de l'infection HTLV-1 chez les polytransfusés en fonction du nombre de transfusions reçues.

Nombre de transfusions	HTLV-1		Total
	Positif (%)	Négatif	
<3	1 (2,8)	35	36
≥3	9 (7,5)	111	120
Total	10(6,4)	146	156

Test exact de Fisher p=0,6.

La séroprévalence de l'infection par le HTLV-1 était de 2,8% chez les malades ayant reçus 2 transfusions et de 7,5% chez ceux ayant reçus au moins 3 transfusions. La différence entre ces 2 séroprévalences n'était pas statistiquement significative (p=0,6).

Tableau XX : séroprévalence de l'infection HTLV-1 chez les polytransfusés en fonction du groupe sanguin ABO

Groupe sanguin ABO	HTLV-1		Total
	Positif (%)	Négatif	
A	1 (0,6)	31	32
B	3 (1,9)	41	44
AB	2 (1,3)	13	15
O	4(2,6)	61	65
Total	10(6,4)	146	156

Les séroprévalences de HTLV-1 étaient de 2,6%, 1,9% 1,3% et 0,6% respectivement chez les polytransfusés de groupe O, B, AB et A.

Tableau XXI : séroprévalence de l'infection HTLV-1 chez les polytransfusés en fonction du groupe sanguin Rhésus (RhD).

Groupe sanguin RhD	HTLV-1		Total
	Positif (%)	Négatif	

Rh positif	10(6,4)	136	64
Rh négatif	0(O ,O)	10	92
Total	10(6,4)	146	156

Tous les sujets séropositifs pour le HTLV-1 étaient de groupe sanguin RhD positif (6,4%).

Tableau XXII : fréquences des co-infections HTLV-1 et autres agents pathogènes transmissibles par le sang chez les malades polytransfusés

Autres pathogènes	HTLV-1		Total
	Positif	Négatif	
HIV	0	3	3
HBs Ag	1	13	14
HCV	0	6	6
Négatif	9	124	133
Total	10	146	156

Parmi les malades porteurs d'HTLV-1, la plupart étaient négatif aux autres marqueurs d'infection (9/1). Seulement un cas séropositif de HTLV-1 était porteur également l'AgHBs.

Aucun cas de syphilis n'a été dépisté chez les patients polytransfusés.

VI. DISCUSSION

Le but de cette étude était d'évaluer la séroprévalence de l'infection par HTLV-1 chez les donneurs de sang et les malades polytransfusés à Bamako. Pour atteindre cet objectif nous avons effectué une étude transversale de janvier à décembre 2011 chez 799 donneurs de sang du CNTS et chez 156 malades polytransfusés repartis entre les services de Néphrologie et d'Héмато-Oncologie de l'hôpital du Point G et du CRLD.

1. Au Plan de la méthodologie

Le choix de services d'héмато-oncologie, de néphrologie et du CRLD s'explique par la nature des pathologies qui y sont prises en charge, et la fréquence plus élevée de polytransfusions. Le dépistage de l'infection par HTLV-1 a été effectué par la technique ELISA en utilisant le kit Murex HTLV-1 et 2. Cette technique permet la détection des anticorps anti-HTLV-1+2. Elle a été décrite par le fabricant comme une méthode très sensible avec une bonne spécificité. Cependant l'une des faiblesses des tests détectant les anticorps est la présence de faux positifs et c'est pourquoi une confirmation par le Western blot est utile. Le diagnostic d'une infection à HTLV repose donc, en routine, sur le dépistage des anticorps par ELISA suivi d'une confirmation par Western blot. Dans le cas où le Western blot donne un résultat indéterminé, ou si l'on n'est pas parvenu à typer le virus, l'on a recours à la PCR. Dans cette étude nous n'avons pas pu confirmer les positifs par Western blot ce qui constitue une insuffisance. Cependant pour corriger cette insuffisance, tous les cas

positifs ont été testés une deuxième fois par ELISA sur un autre échantillon. Donc nous considérons avoir réduit au minimum le nombre de faux positifs.

La taille de l'échantillon était suffisamment élevée aussi bien chez les donneurs de sang que chez les malades polytransfusés pour vérifier notre hypothèse d'étude. Cette taille a été calculée en se basant sur les paramètres obtenus à partir d'une étude antérieure [22].

2. Données sociodémographiques

Les donneurs de sang étaient majoritairement des jeunes de 18 à 35 ans soit 50,3% (Tableau I) comme observé dans la plupart des études effectuées au CNTS [8, 41]. Ceci s'explique par le mode de recrutement des donneurs de sang au niveau du CNTS qui privilégie ces classes d'âge. En plus cette classe d'âge est beaucoup plus disposée et volontaire à donner du sang.

Les donneurs de sexe masculin étaient les plus présentés soit 86,9% contre 13,1% de donneurs de sexe féminin soit un sexe ratio=6,6 (Tableau II). Ceci est en accord avec plusieurs études effectuées au CNTS. En effet Traoré B. en 2002 et Ouédraogo H. en 2004 ont observé un sexe ratio respectivement de 6,8 et 5,7 [30, 43]. Cette situation s'explique en grande partie par les nombreuses contre indications au don de sang chez les femmes (par exemple la grossesse, l'allaitement et les menstrues).

Les donneurs de sang de l'étude étaient majoritairement des donneurs de remplacement soit 63,7% contre 36,3% de donneurs volontaires réguliers (Tableau III). Il y avait majoritairement des donneurs de groupe O, suivi de ceux de groupe B puis de ceux des groupes A et AB et plus de 95% étaient de Rhésus (RhD) positif (Tableaux VI et V). Cette distribution est conforme à celle habituellement observée dans les études au Mali [5, 8, 41].

3. Séroprévalences de HTLV-1 chez les donneurs de sang

La séroprévalence globale du HTLV-1 chez les donneurs de sang était de 1,4%. Cette séroprévalence est comparable à celle observée par Kanouté Y. en 2000 qui avait trouvé 1,64% chez 61 donneurs de sang [22]. Elle est supérieure à celle décrite au Sénégal par Diop et al en 2002 qui avaient observé 0,16% de séropositif en HTLV-1 [9]. Une faible séroprévalence 0,7% a été également observée chez les donneurs de sang au Ghana [1]. Cette variation peut être liée aux tests de dépistage utilisés dans ces études qui sont différents de celui de notre travail, aux populations d'étude ou la zone d'étude. Cependant il a été décrit que l'Afrique Sub-saharienne est une zone de forte endémicité et que la séroprévalence est sous estimée par les études chez les donneurs de sang [14, 15, 48].

La séroprévalence était plus élevée chez les 46-60 ans (3,1%) comparés aux moins de 45 ans (0,5%) (Tableau VI). Elle était également plus élevée chez les femmes (4,8%) que chez les hommes (0,9%) (Tableau VII). Ces résultats sont en accord avec les observations de Gessain A, selon lesquelles l'augmentation de la séroprévalence du HTLV-1 avec l'âge, surtout chez la femme après 30–40 ans, est caractéristique de l'infection par ce rétrovirus. Ce qui s'expliquerait par une transmission plus efficace de l'homme vers la femme [14, 46].

La séroprévalence était de 2,4% chez les donneurs volontaires alors qu'elle était de 0,8% chez les donneurs de remplacement (Tableau VIII). La différence n'était pas statistiquement significative ($p > 0.05$). Cependant cette probabilité est à la limite de la significativité. Kanouté Y dans son étude avait retrouvé une prévalence de 0% pour les donneurs volontaires réguliers contre 2,94% pour les donneurs occasionnels [22]. Les pathogènes transmissibles sont plus fréquents chez les donneurs de remplacement que chez les donneurs volontaires réguliers [8] et nous n'avons pas d'explication à notre résultat qui contraste avec la plupart des études effectuées au CNTS.

La séroprévalence du HTLV-1 en fonction du groupe sanguin ABO était plus élevée chez les donneurs de groupe AB comparés aux donneurs de groupe A, B et O (Tableau IX). Cependant nous n'avons pas pu ressortir de notre analyse une quelconque association entre le groupe sanguin ABO et le portage du HTLV-1. Tous

les cas positifs HTLV-1 étaient de rhésus positif (Tableau X). Nous n'avons pas trouvé d'étude qui décrive une association possible entre le HTLV-1 et les groupes sanguins chez les donneurs de sang.

Les résultats obtenus chez les donneurs de sang indiquent clairement qu'il y'a un risque relativement élevé de transmission transfusionnelle du HTLV-1 au Mali. Ceci pose un problème de santé publique au Centre de Transfusion Sanguine car ce pathogène n'est pas actuellement dépisté en routine chez les donneurs de sang.

4. Séroprévalences de HTLV-1 chez les polytransfusés

Une façon d'évaluer le risque transfusionnel de l'infection par le HTLV-1 est de voir si ce virus est fréquent chez les personnes qui reçoivent souvent du sang par transfusion. C'est pourquoi nous avons évalué la séroprévalence de HTLV-1 chez les patients polytransfusés.

La majorité des malades polytransfusés dans notre étude était âgés de moins de 35 ans (56,4%) et de sexe Féminin (59%) (Tableau XII et XIII). Ces patients avaient majoritairement reçu au moins 3 transfusions sanguines (Tableau XVI).

La séroprévalence globale de l'infection à HTLV-1 chez les malades polytransfusés était de 6,4%. Elle était supérieure à celle observée chez les donneurs de sang.

La séroprévalences de l'infection par le HTLV-1 était de 2,8% chez les malades ayant reçus 2 transfusions et de 7,5% chez ceux ayant reçus au moins 3 transfusions. La différence entre ces 2 séroprévalences n'était pas statistiquement significative ($p=0,6$) (Tableau XIX). Il n'y a pas de relation linéaire entre le nombre de transfusions reçues et la prévalence de l'infection.

La séroprévalence du HTLV-1 en fonction des groupes sanguins chez les polytransfusés était plus élevée chez les groupes O comparés aux groupes A, B, et AB (Tableau XX). Egalement comme chez les donneurs de sang tous nos patients polytransfusés séropositifs HTLV-1 étaient du groupe rhésus positif (Tableau XXI). Une étude effectuée en Iran a montré que le groupe A Rh⁺ était associé à un risque réduit d'infection par HTLV-1 et que le groupe AB Rh⁺ augmentait par contre ce risque chez des patients comparés à des contrôles en bonne santé [3].

Chez les donneurs de sang de notre étude la séroprévalence était plus élevée chez le groupe AB alors qu'elle était la plus faible chez les patients AB. Dans notre étude aucun cas de séropositivité n'a été observé chez les donneurs de sang et patients Rh négatif. Il serait intéressant de rechercher comme dans l'étude des auteurs iraniens une association entre le groupe sanguin et le portage de HTLV-1. Pour cela une d'étude appropriée devrai être conçue.

VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

CONCLUSION

Il ressort de cette étude que la séroprévalence de l'infection par le HTLV-1 était de 1,4% chez les donneurs de sang et de 6,4% chez les patients polytransfusés indiquant que le risque de transmission par transfusion serait important au Mali.

RECOMMANDATION

Au CNTS :

- ❖ Continuer cette étude notamment en utilisant l'outil moléculaire pour confirmer les cas positifs à l'ELISA et en explorant l'association entre le portage de HTLV-1 et les groupes sanguins ABO et RhD.
- ❖ Prendre des mesures de prévention de la transmission de HTLV-1 par transfusion sanguine au Mali soit par déleucocytation des concentrés de globules rouges ou par dépistage du HTLV-1 chez les donneurs de sang.

Aux autorités

- ❖ Donner les moyens matériels et financiers au CNTS pour la prévention de la transmission par transfusion du HTLV-1.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Ampofo W, Nii-Trebi N, Ansah J, Abe K, Naito H, Aidoo S, et al.** Prevalence of blood-borne infectious diseases in blood donors in Ghana. *J Clin Microbiol* 2002; 40(9):3523-3525.
2. **Arisawa K, Soda M, Endo S, Kurokawa K, Katamine S, Shimokawa I, et al.** Evaluation of adult T-cell leukemia/lymphoma incidence and its impact on non-Hodgkin lymphoma incidence in southwestern Japan. *Int J Cancer* 2000; 85(3):319-324.
3. **Ayatollahi H, Rafatpanah H, Khayyami ME, Sayyadpour D, Ravarian M, Sadeghian MH, et al.** Association between ABO and Rhesus blood group systems among confirmed human T lymphotropic virus type 1-infected patients in Northeast Iran. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008; 24(9):1155-1158.
4. **Bangham CR.** The immune control and cell-to-cell spread of human T-lymphotropic virus type 1. *J Gen Virol* 2003; 84(Pt 12):3177-3189.
5. **Cissé M.** Fréquence de l'allo-Immunisation anti-érythrocytaire chez les malades polytransfusés au Chu du Point G. Thèse pharmacie, Bamako, 2010 N°41.
6. **Cotter SM.** Feline leukemia virus: pathophysiology, prevention, and treatment. *Cancer Invest* 1992; 10(2):173-181.
7. **Courouce AM, Pillonel J, Lemaire JM, Saura C.** HTLV testing in blood transfusion. *Vox Sang* 1998; 74 Suppl 2:165-169.
8. **Diarra A, Kouriba B, Baby M, Murphy E, Lefrere JJ.** HIV, HCV, HBV and syphilis rate of positive donations among blood donations in Mali: lower rates among volunteer blood donors. *Transfus Clin Biol* 2009; 16(5-6):444-447.
9. **Diop S, Calattini S, Abah-Dakou J, Thiam D, Diakhate L, Gessain A.** Seroprevalence and molecular epidemiology of human T-Cell leukemia virus

- type 1 (HTLV-1) and HTLV-2 in blood donors from Dakar, Senegal. *J Clin Microbiol* 2006; **44(4)**:1550-1554.
10. **Fouchard N, Mahe A, Huerre M, Fraitag S, Valensi F, Macintyre E, et al.** Cutaneous T cell lymphomas: mycosis fungoides, Sezary syndrome and HTLV-I-associated adult T cell leukemia (ATL) in Mali, West Africa: a clinical, pathological and immunovirological study of 14 cases and a review of the African ATL cases. *Leukemia* 1998; **12(4)**:578-585.
 11. **Gallo RC.** Human retroviruses after 20 years: a perspective from the past and prospects for their future control. *Immunol Rev* 2002; **185**:236-265.
 12. **Gallo RC.** The discovery of the first human retrovirus: HTLV-1 and HTLV-2. *Retrovirology* 2005; **2**:17.
 13. **Gatza ML, Watt JC, Marriott SJ.** Cellular transformation by the HTLV-I Tax protein, a jack-of-all-trades. *Oncogene* 2003; **22(33)**:5141-5149.
 14. **Gessain A.** [Human retrovirus HTLV-1: descriptive and molecular epidemiology, origin, evolution, diagnosis and associated diseases]. *Bull Soc Pathol Exot* 2011; **104(3)**:167-180.
 15. **Gessain A, Mahieux R.** [A virus called HTLV-1. Epidemiological aspects]. *Presse Med* 2000; **29(40)**:2233-2239.
 16. **Goncalves DU, Proietti FA, Ribas JG, Araujo MG, Pinheiro SR, Guedes AC, et al.** Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clin Microbiol Rev* 2010; **23(3)**:577-589.
 17. **Gout O, Baulac M, Gessain A, Semah F, Saal F, Peries J, et al.** Rapid development of myelopathy after HTLV-I infection acquired by transfusion during cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1990; **322(6)**:383-388.
 18. **Hakoda E, Machida H, Tanaka Y, Morishita N, Sawada T, Shida H, et al.** Vaccination of rabbits with recombinant vaccinia virus carrying the envelope gene of human T-cell lymphotropic virus type I. *Int J Cancer* 1995; **60(4)**:567-570.

19. **Hino S, Yamaguchi K, Katamine S, Sugiyama H, Amagasaki T, Kinoshita K, et al.** Mother-to-child transmission of human T-cell leukemia virus type-I. *Jpn J Cancer Res* 1985; **76(6)**:474-480.
20. **Ichimaru M, Ikeda S, Kinoshita K, Hino S, Tsuji Y.** Mother-to-child transmission of HTLV-1. *Cancer Detect Prev* 1991; **15(3)**:177-181.
21. **Ikeda S, Kinoshita K, Amagasaki T, Momita S, Soda H, Ito M, et al.** [Mother to child transmission of human T cell leukemia virus type-1]. *Rinsho Ketsueki* 1989; **30(10)**:1732-1737.
22. **Kanouté Y.** La séroprévalence des anticorps anti HTLV1 chez les donneurs de sang et les cas d'hémopathies malignes à Bamako. Thèse pharmacie, Bamako, 2000 N°29.
23. **Larouze B, Peeters M, Monplaisir N, Trebucq A, Josse R, Le Hesran JY, et al.** [Epidemiology of HTLV-I infection in its hyperendemic foci (Japan, tropical Africa, Caribbean)]. *Rev Prat* 1990; **40(23)**:2120-2123.
24. **Mahe A, Gessain A, Huerre M, Valensi F, Keita S, Bobin P.** [Adult T-cell leukemia associated with HTLV-1 in a HIV-2 seropositive African]. *Ann Dermatol Venereol* 1994; **121(10)**:704-709.
25. **Mahieux R, Gessain A.** HTLV-3/STLV-3 and HTLV-4 viruses: discovery, epidemiology, serology and molecular aspects. *Viruses* 2011; **3(7)**:1074-1090.
26. **Manns A, Hisada M, La GL.** Human T-lymphotropic virus type I infection. *Lancet* 1999; **353(9168)**:1951-1958.
27. **Matsuoka M, Jeang KT.** Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) and leukemic transformation: viral infectivity, Tax, HBZ and therapy. *Oncogene* 2011; **30(12)**:1379-1389.
28. **Nagai M, Brennan MB, Sakai JA, Mora CA, Jacobson S.** CD8 (+) T cells are an in vivo reservoir for human T-cell lymphotropic virus type I. *Blood* 2001; **98(6)**:1858-1861.
29. **Osame M, Arimura K, Nakagawa M, Umehara F, Usuku K, Ijichi S.** HTLV-I associated myelopathy (HAM): review and recent studies. *Leukemia* 1997; **11 Suppl 3**:63-64.

30. **Ouedraogo H.** Evaluation des performances de sept tests de dépistage du VIH utilisés au CNTS de Bamako-Mali. Thèse Pharmacie, Bamako, 2005. N°89p18.
31. **Panelatti G, Plumelle Y, Arfi S, Pascaline N, Caplanne D, Jean-Baptiste G.** [Sarcoidosis and leukemia/T-cell lymphoma associated with HTLV-1 virus infection in adults (apropos of a case)]. *Rev Med Interne* 1992; **13(4)**:299-301.
32. **Pasquier C.** [Human T lymphotropic virus: from molecular epidemiology to disease]. *Med Trop (Mars)* 2004; **64(5)**:511-516.
33. **Pillonel J, Courouce AM, Elghouzzi MH, Piquet Y, Lemaire JM.** Seroconversions to HTLV in blood donors. *Vox Sang* 1996; **70(1)**:47.

34. **Plancoulaine S, Buigues RP, Murphy EL, van BM, Pouliquen JF, Joubert M, et al.** Demographic and familial characteristics of HTLV-1 infection among an isolated, highly endemic population of African origin in French Guiana. *Int J Cancer* 1998; **76(3)**:331-336.
35. **Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC.** 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* 1980; **77(12)**:7415-7419.
36. **Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Murphy EL.** Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene* 2005; **24(39)**:6058-6068.
37. **Raju TN.** The Nobel chronicles. 1975: **Renato Dulbecco** (b 1914), **David Baltimore** (b 1938), and **Howard Martin Temin** (1934-94). *Lancet* 1999; **354(9186)**:1308.
38. **Rouet F, Rabier R, Foucher C, Chancerel B, Agis F, Strobel M.** Geographical clustering of human T-cell lymphotropic virus type I in Guadeloupe, an endemic Caribbean area. *Int J Cancer* 1999; **81(3)**:330-334.

39. **Shida H, Tochikura T, Sato T, Konno T, Hirayoshi K, Seki M, et al.** Effect of the recombinant vaccinia viruses that express HTLV-I envelope gene on HTLV-I infection. *EMBO J* 1987; **6(11)**:3379-3384.
40. **Smadja D, Olindo S, Cabre P, Vernant JC.** [Neurologic and systemic symptoms linked to the HTLV-1 virus]. *Rev Med Interne* 2000; **21 Suppl 4**:439s-440s.
41. **Tagny CT, Diarra A, Yahaya R, Hakizimana M, Nguessan A, Mbensa G, et al.** Characteristics of blood donors and donated blood in sub-Saharan Francophone Africa. *Transfusion* 2009; **49(8)**:1592-1599.
42. **Takatsuki K, Matsuoka M, Yamaguchi K.** Adult T-cell leukemia in Japan. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; **13 Suppl 1**:S15-S19.
43. **Traoré B.** Résultats épidémiologiques de l'utilisation de cinq techniques de dépistage du VIH au CNTS de BAMAKO. Thèse Pharmacie Bamako, 2002 N°83p27.
44. **Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H.** Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 1977; **50(3)**:481-492.
45. **Van DS, Gotuzzo E, Salemi M, Watts D, Audenaert E, Duwe S, et al.** Evidence for a post-Columbian introduction of human T-cell lymphotropic virus [type I] [corrected] in Latin America. *J Gen Virol* 1998; **79 (Pt 11)**:2695-2708.
46. **Verdonck K, Gonzalez E, Van DS, Vandamme AM, Vanham G, Gotuzzo E.** Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis* 2007; **7(4)**:266-281.
47. **Vidal AU, Gessain A, Yoshida M, Mahieux R, Nishioka K, Tekaia F, et al.** Molecular epidemiology of HTLV type I in Japan: evidence for two distinct ancestral lineages with a particular geographical distribution. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994; **10(11)**:1557-1566.

48. **Watanabe T.** Current status of HTLV-1 infection. *Int J Hematol* 2011; **94(5)**:430-434.
49. **Yoshida M, Inoue J, Fujisawa J, Seiki M.** Molecular mechanisms of regulation of HTLV-1 gene expression and its association with leukemogenesis. *Genome* 1989; **31(2)**:662-667.

ANNEXES

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom: DIABATE

Prénom: Drissa Tiémoko

Tel: 75471518 /63222826

Titre de thèse : Etude de la prévalence de l'infection HTLV-1 chez les donneurs de sang et les malades polytransfusés à Bamako- Mali

Année: 2010-2011

Ville de soutenance: Bamako.

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt: Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de Bamako

Secteur d'intérêt: Transfusion Sanguine et virologie

RESUME

L'HTLV-1 (Humain T Cell Lymphotropic virus type 1) est un rétrovirus responsable de maladies hématologiques comme la leucémie/lymphome T de l'adulte (ATL) et neurologiques comme la para parésie spastique tropicale (TSP). Le virus est très répandu en Afrique au Sud du Sahara et se transmet par transfusion sanguine. Cependant sa prévalence dans la population n'est pas connue et son dépistage n'est pas systématique chez les donneurs de sang au Mali. Cette étude a été conduite dans le but de déterminer la séroprévalence de l'infection par HTLV-1 chez les donneurs de sang et les malades polytransfusés à Bamako-Mali. Une étude transversale prospective portant sur 799 donneurs de sang du CNTS et 156 malades polytransfusés des services d'hémo-oncologie, de Néphrologie du CHU point G et du CRLD a été effectuée de janvier à décembre 2011. Le dépistage des anticorps anti-HTLV-1 a été effectué par ELISA en utilisant le kit Murex HTLV-1 et 2. Les cas positifs ou douteux ont été confirmés par une deuxième détermination toujours par ELISA.

La séroprévalence de l'infection par HTLV-1 était de 1,4% chez les donneurs de sang de Bamako et de 6,4% chez les malades polytransfusés. Cette séroprévalence était plus élevée chez les donneurs volontaires que chez les donneurs de remplacement. Il n'y avait pas une relation statistiquement significative entre nombre de transfusion et l'infection par HTLV-1.

Cette étude a permis de montrer une fréquence non négligeable de l'infection par HTLV-1 chez les donneurs de sang et les malades polytransfusés. Ce qui indique qu'il existe un risque de transmission par transfusion dans notre pays.

Mots clés : Prévalence, HTLV, Donneurs, Poly transfusion, CNTS

Thesis title: Study of the prevalence of HTLV-1 infection among blood donors and multi-transfused patients in Mali-Bamako.

Year: 2010-2011

City of defense: Bamako.

Country of Origin: Mali

Place of deposit: Library of the Faculty of Medicine, Pharmacy and Odonto-Stomatology of Bamako

Area of interest: Virology and Blood Transfusion

Abstract

The HTLV-1 (Human T-Cell Lymphotropic Virus type 1) is a retrovirus responsible for hematological diseases such as adult T leukemia/lymphoma (ATL) and neurological diseases such as tropical spastic paraparesis (TSP). The virus is widespread in Africa south of Sahara and is transmitted by blood transfusion. However, its prevalence in the population is not known and its screening is not routinely performed among blood donors in Mali. This study was conducted in order to determine the seroprevalence of HTLV-1 infection in blood donors and multi-transfused patients in Bamako, Mali. A prospective cross-sectional study was conducted from January to December 2011 among 799 blood donors of National Center for Blood Transfusion and 156 transfused patients in services of Hematology-Oncology, Nephrology of the University Hospital of Point G and in the Sickle Cell Disease Prevention and Research Center. Screening for antibodies specific to HTLV-1 was performed by ELISA using Murex HTLV-1 and 2 kits. Positive or doubtful cases were confirmed by a second determination by the same method.

The seroprevalence of HTLV-1 infection was 1.4% among blood donors in Bamako and 6.4% in multi-transfused patients. This prevalence was higher among voluntary blood donors than in replacement donors. There was not a statistically significant relationship between the number of transfusion received and infection with HTLV-1. This study showed a significant seroprevalence of HTLV-1 infection among blood donors and multi-transfused patients. That indicates that there is a risk of transmission of this virus by transfusion in our country.

Keywords: Prevalence, HTLV, Blood donor, Multi-transfusion, CNTS

FICHE D'ENQUETE

DONNEUR DE SANG

Caractéristiques sociodémographiques

N° don :

N° ID :

Date :/...../...../

Prénom§ Nom :

Age :

Sexe: /...../ 1=Masculin, 2=Féminin

Niveau d'éducation: /...../ 1=Primaire, 2=Secondaire, 3=Supérieur,

4=Alphabétisé, 5=Sans niveau d'instruction

Profession: /...../ 1=Fonctionnaire, 2=Commerçant, 3=Ouvrier,

4=Elève/étudiant, 5=Paysan, 6=Ménagère, 7=Sans emploi

Résidence habituelle: /...../ 1=Bko et environs, 2=Région, 3=autres

Groupe Sanguin: /...../ 1=A, 2=B, 3=O, 4=AB

Type de donneur: /...../ 1=Volontaire régulier, 2=Remplacement

Biologiques

ELISA1 HTLV-1 : /...../ 1=Positif, 2=Négatif

Si positif, ELISA2 : /...../

Association avec autres infections HIV, HBs, HCV, Syphilis: /.../ 1=HIV, 2=HBs,

3=HCV, 4=Syphilis

FICHE D'ENQUETE

MALADE POLYTRANSFUSE

Caractéristiques sociodémographiques :

N°ID:/...../ Date:.....

Prénom § Nom:.....

Age:/...../ Sexe:/...../ 1=Masculin,2=Féminin

Niveau d'éducation:/...../ 1=Primaire, 2=Secondaire, 3=Supérieur,

4=Alphabétisé, 5=Sans niveau d'instruction

Profession:/...../ 1=Fonctionnaire, 2=Commerçant, 3=Ouvrier, 4=élève/étudiant,

5=Paysan, 6=Ménagère, 7=Sans emploi

Résidence habituelle:/...../ 1=Bko et environs, 2=Région, 3=Autres

Groupe sanguin:/...../ 1=A, 2=B, 3=O, 4=AB

Nombre de transfusions reçues:/...../

Motif de la transfusion:/...../ 1=Leucémie, 2=Insuffisance rénale chronique,

3=Drépanocytose, 4=Anémie chronique, 5=Autres

Date de la première transfusion sanguine:/...../...../...../

Type de produit sanguin reçu:/...../ 1=sang total, 2=concentré de GR,

3=concentré de plaquettes, 4=autres

Date de la dernière transfusion sanguine:/...../...../...../

Type de produit sanguin reçu:/...../ 1=sang total, 2=concentré de GR,

3=concentré de plaquettes, 4=autres

Biologiques

Etude de l'infection par HTLV-1 chez les donneurs de sang et les malades polytransfusés Bamako-Mali

Hb (g/dl):/...../

GR ($10^6/\text{mm}^3$):/...../

Lymphocytes :.....

GB ($10^3/\text{mm}^3$):/...../

Réticulocytes :

.....

ELISA1 HTLV-11 : /...../ 1=Positif, 2=Négatif

Si positif, ELISA2 : /...../

Association avec autres infections HIV, HBs, HCV, Syphilis/..../1=HIV, 2=HBs,
3=HCV, 4=Syphilis

Formulaire du consentement éclairé

Institution de recherche : Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) BP : E-344 Bamako-Mali.

Titre : Etude de l'infection HTLV-1 chez les donneurs de sang et les malades polytransfusés à Bamako-Mali.

Le but de cette étude est de déterminer la fréquence de l'infection à HTLV-1 chez les donneurs de sang et chez les receveurs (polytransfusés) afin de mesurer le risque de transmission du virus HTLV-1 par transfusion sanguine.

Nous vous invitons à participer à une étude sur l'infection par un virus qui s'appelle HTLV-1 chez les donneurs de sang du Centre Nationale de Transfusion Sanguine (CNTS) et les malades polytransfusés des services d'Hémo-oncologie, de Néphrologie du CHU Point G et du CRLD. Nous sommes intéressés de savoir le risque de transmission de ce virus par la transfusion sanguine chez les malades qui ont été transfusés plusieurs fois. En effet, le HTLV-1 est incriminé dans les maladies cancéreuses telles que la leucémie à cellule T de l'adulte et la para parésie spastique tropicale. La mise en évidence de ce virus avant la transfusion permet de prévenir la transmission de ces maladies au cours de la transfusion sanguine.

Pour ce faire, votre sang sera prélevé (5ml environ) et soumis à un test de dépistage pour le HTLV-1. En cas de résultats positif, vous serez invité à faire un second prélèvement afin de confirmer ou d'infirmer le premier résultat. Après le deuxième test, si la sérologie se révèle toujours positive, le sérum est prélevé et conservé dans un tube numéroté et congelé. Par ailleurs, sur ce même échantillon prélevé seront effectués systématiquement tous les examens de sécurité transfusionnelle recommandée (HIV, HBs, HCV, Syphilis, BW).

Votre participation à cette étude est entièrement volontaire. Si vous ne voulez pas participer à cette étude, cela n'entraînera aucun préjudice dans vos relations avec les services ci-dessus cités. Les bénéfices que vous tirés de cette étude sont entre autres : la gratuité des examens biologiques disponibles au CNTS pendant toute la période d'étude ainsi que l'appui des conseils pour une meilleure hygiène de vie. Vous ne recevez pas de compensation en espèces ou en nature du fait de votre participation à

cette étude. A la fin de l'étude, vous serez informé des résultats de votre participation.

Les informations prises sur vous seront gardées confidentiellement. Seul l'investigateur principal et les personnes autorisées par lui auront accès à vos informations. Votre nom et vos affiliations n'apparaîtront dans aucun rapport ou publication.

Avez-vous des questions par rapport à cette étude?

Veillez nous poser des questions à tout moment que vous désirez par rapport à cette étude. Si vous désirez parler aux membres de l'équipe, vous pouvez le faire à tout moment. Si vous désirez parler aux responsables de cette étude (Dr Amadou DIARRA) contactez à l'adresse suivante : CNTS BP : E-344 Bamako-Mali. Vous pouvez vous adresser au président du comité d'éthique de la FMPOS ou au secrétariat général du comité d'éthique de la FMPOS (20.22.52.77).

Si vous avez bien compris l'étude et que vous êtes d'accord, nous vous demandons maintenant de signer ou apposer l'empreinte digitale sur ce document de consentement éclairé.

N° ID:/...../ Date:/...../...../...../

Sexe:/...../

Nom § prénom..... Age :.....(année)

Signature/Empreint

Nom du témoin :..... Signature/Empreinte

Signature de l'investigateur Date:/...../...../...../

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe. Ma langue taira les secrets qui me sont confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que les considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

JE LE JURE.