

# 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

A. Gessain

Reçu le 29 mars 2011 ; accepté le 31 mai 2011  
© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France 2011

**Résumé** Le rétrovirus HTLV-1 (*Human T cell leukemia/lymphoma virus type 1*) est le premier rétrovirus oncogène découvert chez l'Homme. On estime qu'il infecte 10 à 20 millions de sujets dans le monde. Cependant, l'HTLV-1 n'est pas un virus ubiquitaire. En effet, il existe des zones de forte endémie virale (sud du Japon, Afrique intertropicale, les Caraïbes, certaines régions d'Amérique centrale et du Sud, du Moyen-Orient et d'Australie). Dans ces régions, de 0,5 à 50 % des sujets, selon le sexe et l'âge, possèdent des anticorps dirigés contre les antigènes viraux d'HTLV-1. La séroprévalence HTLV-1 augmente avec l'âge, en particulier chez la femme. Le virus se transmet de la mère à l'enfant par un allaitement prolongé (> 6 mois), mais aussi par contact sexuel, surtout dans le sens homme-femme et, enfin, par voie sanguine, lors de la transmission de cellules lymphoïdes infectées. L'HTLV-1 est principalement l'agent étiologique de deux maladies très sévères : une lymphoprolifération maligne de cellules T, la leucémie/lymphome T de l'adulte, et une neuromyélopathie chronique, invalidante, la paraplégie spastique tropicale (TSP) ou myélopathie associée à HTLV-1 (TSP/HAM). Il est aussi associé à des maladies plus rares, telles des uvéites antérieures, des dermatites infectieuses et des myosites. La répartition des différents sous-types moléculaires d'HTLV-1 ou génotypes est liée à l'origine géographique des populations infectées et non pas à la pathologie associée. La très grande stabilité génétique d'HTLV-1 est utilisée comme un outil moléculaire pour mieux comprendre l'origine, l'évolution et les

voies de dissémination de ce rétrovirus et des populations infectées. **Pour citer cette revue : Bull. Soc. Pathol. Exot.** □□□ (□□□□).

**Mots clés** Rétrovirus · HTLV-1 · Épidémiologie · Génotype · Leucémie/lymphome · Paraplégie spastique

**Abstract** Human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1 (HTLV-1) was the first oncogenic human retrovirus discovered in 1980. It is estimated that around 10–20 million people are infected with HTLV-1 worldwide. However, HTLV-1 is not a ubiquitous virus. Indeed, HTLV-1 is present throughout the world with clusters of high endemicity including mainly southern Japan, the Caribbean region, parts of South America and intertropical Africa, with foci in the Middle East and Australia. The origin of this puzzling geographical repartition is probably linked to a founder effect in certain human groups. In the high endemic areas, 0.5 to 50% of the people have antibodies against HTLV-1 antigens. HTLV-1 seroprevalence increases with age, especially in women. HTLV-1 has 3 modes of transmission: mother to child, mainly through prolonged breastfeeding (> 6 months); sexual, mainly but not exclusively occurring from male to female; and by blood products contaminated by infected lymphocytes. HTLV-1 is mainly the etiological agent of two very severe diseases: a malignant T CD4+ cell lymphoproliferation of very poor prognosis, named adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL), and a chronic neuro-myelopathy named tropical spastic paraparesis/HTLV-1-associated myelopathy (TSP/HAM). HTLV-1 is also associated with rare anterior uveitis, infective dermatitis and myositis in some high HTLV-1 endemic areas. The repartition of the different molecular subtypes or genotypes is mainly linked to the geographical origin of the infected persons but not to the associated pathology. HTLV-1 possesses a remarkable genetic stability probably linked to viral amplification via

A. Gessain (✉)  
Unité d'épidémiologie et physiopathologie des virus oncogènes,  
département de virologie, CNRS-URA3015, Institut Pasteur,  
28, rue du Docteur-Roux, F-75724 Paris cedex 15, France  
e-mail : antoine.gessain@pasteur.fr

CNRS, URA3015, F-75015 Paris, France

clonal expansion of infected cells rather than by reverse transcription. This stability can be used as a molecular tool to gain better insights into the origin, evolution and modes of dissemination of HTLV-1 and infected populations. HTLV-1 originated in humans through interspecies transmission from STLV-1, a very closely related retrovirus, highly endemic in several populations of apes and Old World monkeys. **To cite this journal: Bull. Soc. Pathol. Exot.** □□□ (□□□□).

**Keywords** Retrovirus · HTLV-1 · Epidemiology · Genotype · Leukemia/lymphoma · Spastic paraparesis

## Introduction

Le virus HTLV-1 (*Human T cell leukemia/lymphoma virus type 1*), premier oncorétrovirus exogène découvert chez l'Homme, a été isolé aux États-Unis, dans le laboratoire de R. Gallo en 1980 à partir d'une culture de lymphocytes T CD4+. Ces cellules provenaient du sang périphérique d'un patient ayant une hémato dermatite T, considérée initialement comme un lymphome T cutané avec une phase leucémique [67]. De façon indépendante, un virus identique fut isolé au Japon quelques mois plus tard dans une lignée de lymphocytes T établie à partir du sang d'un patient ayant une leucémie/lymphome T de l'adulte (ATLL) [95]. Cette lymphoprolifération maligne T associée à HTLV-1 avait été décrite cliniquement dès 1977, dans le sud du Japon, par l'équipe de Takatsuki. Le virus japonais fut tout d'abord appelé ATL, puis il fut rapidement établi que ATL et HTLV-1 ne correspondaient qu'à un seul et même rétrovirus, et l'appellation HTLV-1 fut conservée. En 1985, l'infection par ce virus fut associée en Martinique, par notre équipe, à une neuromyéopathie chronique, dénommée paraparésie spastique tropicale (TSP) [24]. En 1986, une équipe japonaise rapporta l'existence d'une maladie similaire associée également à ce rétrovirus qui fut appelée HTLV-1 *associated myelopathy* (HAM). Cette myéopathie chronique est actuellement nommée TSP/HAM.

Un autre rétrovirus humain, différent du virus HTLV-1, et appelé HTLV-2, fut isolé en 1982, à nouveau dans le laboratoire de R. Gallo, à partir d'une culture de cellules spléniques d'un patient ayant une hémopathie maligne considérée initialement comme une forme variante de « leucémie T à tricholeucocytes » [38]. D'autres isolats d'HTLV-2 furent ensuite obtenus chez des toxicomanes aux drogues intraveineuses, des Amérindiens vivant dans différentes régions des Amériques et, plus récemment, chez des Pygmées d'Afrique centrale. Nous ne développerons pas, dans cette brève revue, les données sur ce virus, mais le lecteur intéressé peut se référer à plusieurs articles récents sur l'HTLV-2 [3,54,70].

## Épidémiologie descriptive, répartition géographique d'HTLV-1 : existence de foyers de forte endémie

Comme nous le verrons plus tard dans le chapitre diagnostic, rappelons que la prévalence de l'HTLV-1 est avant tout définie par la présence d'anticorps spécifiques dans le sérum ou le plasma. Un test de confirmation réalisé par *Western blot* est absolument nécessaire avant d'affirmer une sérologie positive. De plus, comme pour la majorité des infections rétrovirales, l'infection est chronique, persistante tout au long de la vie. Enfin, la quasi-totalité des personnes séropositives pour l'HTLV-1 a du virus détectable par PCR dans leurs lymphocytes.

L'HTLV-1 n'est pas un virus ubiquitaire. Même s'il est difficile de connaître avec précision le nombre de personnes infectées dans le monde, on estime actuellement ce chiffre à environ 10–20 millions. Il existe des zones de forte endémie, avec plus de 2 % de séroprévalence dans la population adulte, tels le sud du Japon, l'Afrique intertropicale, la région Caraïbe et ses alentours, l'Amérique centrale et du Sud, certaines régions de Mélanésie et du Moyen-Orient (Nord-Est de l'Iran) [68]. Au Japon, on considère qu'il existe environ un million de porteurs asymptomatiques [92]. L'Afrique apparaît comme la plus grande zone d'endémie avec quelques millions de personnes infectées.

Dans ces zones, de 0,5 à 50 % des sujets, selon le sexe, l'âge, le groupe ethnique et l'origine géographique, possèdent des anticorps spécifiquement dirigés contre les antigènes viraux d'HTLV-1. L'augmentation de la séroprévalence HTLV-1 avec l'âge, surtout chez la femme après 30–40 ans, est caractéristique de l'infection par ce rétrovirus. Cela pourrait refléter soit un effet cohorte, comme cela a été montré surtout au Japon, soit une transmission plus efficace de l'homme vers la femme [30,61,88].

L'existence de foyers localisés de forte endémie virale, par exemple les îles du sud du Japon, le Sud-Est du Gabon, certaines régions de la Colombie et de Guyane française, qui sont souvent situées près de zones d'endémie HTLV-1 plus faible, est une autre caractéristique de l'infection par ce virus. L'origine de cette répartition en foyers géographiques ou ethniques, qui forment parfois de véritables puzzles dans une région donnée, est mal comprise mais pourrait être le reflet d'un effet fondateur initial dans un groupe particulier suivi de la persistance d'une forte transmission virale liée à des conditions environnementales ou socioculturelles favorables, encore mal connues [68,72]. En effet, les foyers de forte endémie HTLV-1 sont souvent constitués de groupes de populations ayant vécu de façon assez isolée durant de longues périodes. La très forte endémie HTLV-1 dans la population noir-marron du Surinam et de Guyane française en est un exemple [66].

L'HTLV-1 se transmet assez difficilement dans les populations humaines et nécessite avant tout des contacts répétés. En effet, la transmission s'effectue, d'une part, de la mère à l'enfant, principalement par un allaitement prolongé de plus de six mois, avec cependant un taux de transmission assez faible, de l'ordre de 10–25 %. Les facteurs de risque liés à ce mode de transmission sont, outre un allaitement prolongé, un titre d'anticorps anti-HTLV-1 élevé chez la mère ainsi qu'une charge provirale HTLV-1 élevée dans le sang et le lait maternel [33,85]. D'autre part, ce virus se transmet par contact sexuel, avec une transmission préférentielle, mais non exclusive, dans le sens homme–femme [71]. Enfin, de façon plus récente dans la population humaine, l'HTLV-1 se transmet également par voie sanguine lors de transfusion de composés sanguins contenant des lymphocytes T infectés [35]. La transfusion de plasma ne permet pas quant à elle de transmettre le virus, car ce dernier est avant tout présent dans les lymphocytes T et n'est que très peu présent sous forme libre circulante. Le taux de transmission par transfusion est élevé chez le receveur, de l'ordre de 10–50 % pour une transfusion contenant des cellules infectées contaminantes. L'HTLV-1 peut aussi se transmettre chez les toxicomanes aux drogues intraveineuses, toujours par l'intermédiaire de cellules lymphoïdes infectées.

On estime que, selon les régions, environ 3 à 7 % des sujets infectés par l'HTLV-1 développeront durant leur vie une maladie liée à ce virus dont principalement un ATLL ou une TSP/HAM, mais aussi d'autres maladies plus rares telles qu'une uvéite, une dermatite infectieuse, ou une myosite [30] (Tableau 1 et voir plus loin dans le texte).

### Épidémiologie moléculaire de l'HTLV-1 : existence de sous-types liés à l'origine géographique

La première séquence provirale complète d'un HTLV-1 a été réalisée en 1983 à partir d'une souche provenant d'un patient ayant un ATLL (prototype ATK) [75].

Dès les premiers travaux d'épidémiologie moléculaire sur l'HTLV-1, il est apparu que son génome était, de façon surprenante pour un rétrovirus, très peu variable. Comment pouvait-on donc concilier cette très grande stabilité génétique avec une charge provirale élevée présente chez les individus infectés par l'HTLV-1, même en l'absence de prolifération maligne de type ATLL ? En effet, rappelons que chez un patient ayant une TSP/HAM, jusqu'à 30 % des lymphocytes peuvent être infectés. Soit le virus possède une transcriptase inverse (RT) dotée d'une exceptionnelle fidélité (une étude montre que ce n'est pas le cas), soit l'HTLV-1 utilise peu la RT pour se répliquer, mais duplique préférentiellement son génome (provirus intégré) lors de la mitose cellulaire en utilisant alors l'ADN polymérase cellu-

**Tableau 1** Maladies associées à l'HTLV-1 / *Main diseases associated with HTLV-1 infection*

Maladies	Association
<b>Adulte</b>	
Leucémie/lymphome T de l'adulte (ATLL)	++++
Paraparésie spastique tropicale/myélopathie associée au HTLV-1 (TSP/HAM)	++++
Uvéite intermédiaire de l'adulte jeune (Japon/Caraïbe)	+++
Dermatite infectieuse (rare)	+++
Polymyosite, myosite à inclusion	+++
Arthrite	+
Syndrome de Sjögren	+
<b>Enfant</b>	
Dermatite infectieuse (Jamaïque/Brésil/Afrique noire)	++++
TSP/HAM (rare)	++++
ATLL (très rare)	++++

++++ : association causale prouvée (*proven causal association*) ;  
 +++ : association probable (*probable association*) ; + : association possible dans certains cas (*likely association*).  
 La force de l'association est basée sur des arguments épidémiologiques, et/ou moléculaires, et/ou expérimentaux (modèles animaux) et/ou iatrogènes / *The strength of the association is based mainly on epidemiological studies as well as molecular data, animal models and intervention trials.*

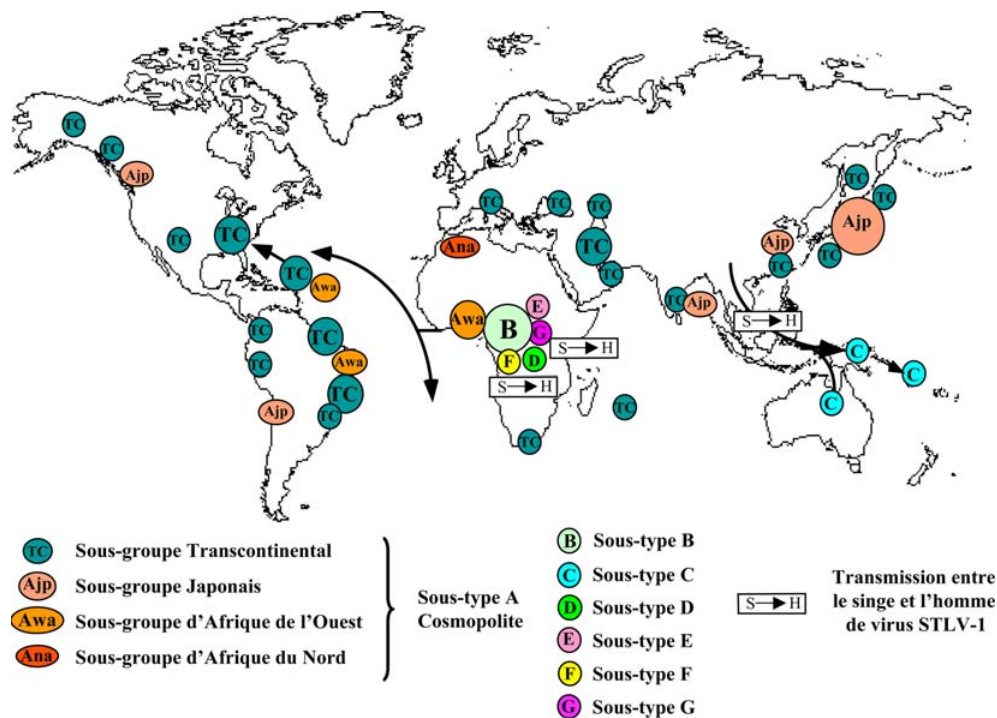
laire. Cette enzyme fait de l'ordre de  $10^6$  fois moins d'erreurs que la RT. Cette théorie de l'expansion clonale des cellules infectées fut démontrée en étudiant les sites d'intégration du provirus HTLV-1 chez des sujets infectés [90]. Il semble que ce mode d'expansion clonale soit utilisé par le virus à tous les stades cliniques de l'infection sauf, bien sûr, pendant les phases initiales de la primo-infection. Cependant, malgré cette très grande stabilité génétique, il existe de façon évidente, comme nous allons le voir, des variants moléculaires liés à l'origine géographique du virus [77].

Dès 1985, Malik et al. ont suggéré, en comparant la souche HS35 (ATLL originaire d'un patient jamaïcain) avec les autres isolats HTLV-1 connus, qu'il existait des homologies de séquences plus fortes entre isolats originaires de la même zone géographique qu'entre des souches d'ATLL ou de TSP/HAM originaires de différentes régions [51]. Depuis 1990, de nombreux groupes ont étudié des virus de la plupart des grandes zones d'endémie HTLV-1. Il a été rapidement confirmé que la majorité des mutations observées au niveau nucléotidique permettaient de définir des sous-types moléculaires viraux (génotypes) spécifiques de régions géographiques données. Dès lors, nous avons suggéré que la grande stabilité génomique de l'HTLV-1 pouvait être utilisée

comme un marqueur moléculaire permettant d'étudier la transmission virale *in vivo* et de suivre les migrations de populations humaines infectées par ce virus [26] (Fig. 1). À ce jour, sept génotypes viraux d'HTLV-1, dont quatre principaux, ont été décrits.

Le premier est le sous-type A ou sous-type Cosmopolite. Il s'agit du premier sous-type décrit. La souche prototype japonaise ATK en fait partie. C'est aussi le sous-type moléculaire le plus dispersé géographiquement. En effet, ce génotype est présent dans de nombreuses régions et dans de très diverses populations humaines. Ainsi, à titre d'exemple, ce sous-type est le plus fréquemment rencontré au Japon, dans les Amériques, dans la région Caraïbe, en Afrique du Nord, de l'Ouest et du Sud, au Moyen-Orient et en Inde ainsi que dans certaines îles du Pacifique. De plus, il s'agit du sous-type présent en Europe, d'une part, dans les rares foyers d'endémie HTLV-1 comme, probablement, la Roumanie,

et, d'autre part, surtout chez les immigrants des zones de forte endémie (principalement Antilles et Afrique de l'Ouest). Malgré cette très vaste distribution géographique, ce sous-type est, de façon surprenante, constitué d'un ensemble de souches virales présentant une très faible divergence. Il est cependant possible de définir, à l'intérieur de ce sous-type, des sous-groupes moléculaires fortement supportés, en particulier au niveau des longues régions terminales répétées (LTR), par des analyses phylogénétiques et/ou par l'existence de mutations spécifiques. Ainsi, dans le LTR, qui constitue la région du virus la plus variée de l'HTLV-1, au moins quatre principaux sous-groupes moléculaires existent. Ils correspondent souvent à des agrégats d'isolats ayant la même origine géographique (Afrique du Nord [22], Japon, transcontinental [56], Afrique de l'Ouest [49]). L'origine de l'HTLV-1 dans le continent américain et l'existence de deux groupes distincts de virus de sous-type Cosmopolite au



**Fig. 1** Répartition géographique des différents sous-types moléculaires de l'HTLV-1 (A–G) et principales voies de dissémination par des mouvements de populations infectées. Les petites flèches indiquent les très probables transmissions interspèces avec passage de STLV-1 de singes (S) à l'Homme (H) responsables des sous-types actuels d'HTLV-1. A = sous-type Cosmopolite avec ses différents sous-groupes : TC (transcontinental, le plus fréquent et le plus largement distribué), Awa (Afrique de l'Ouest), Ana (Afrique du Nord), Ajp (Japonais). B = Afrique centrale, le plus fréquent dans cette région fortement endémique, C = Mélanésie, D = Afrique centrale, présent en particulier dans certains groupes de Pygmées et E, F, G dont très peu de souches ont été actuellement décrites (toute en Afrique centrale) / Map of the geographical distribution of the different subtypes (A to G) of HTLV-1 and main modes of dissemination by movements of infected populations. Small arrows indicate the very probable interspecies transmission of STLV-1 (S) from monkeys to Humans (H) at the origin of the current HTLV-1 subtypes. These different subtypes comprise the Cosmopolitan A subtype with its different subgroups: TC (transcontinental being the most frequent and widespread one), Awa (West Africa), Ana (North Africa), Ajp (Japanese), B or Central African being the most frequent in this large endemic area, C or Melanesian, D, also from Central Africa and present especially in certain Pygmy groups and lastly E, F, G with very few strains yet reported (all in Central Africa)

Japon (transcontinental et japonais) ont suscité de nombreuses controverses et hypothèses [28,78].

Le deuxième génotype correspond au sous-type B ou sous-type d'Afrique centrale (prototype EL), dont la séquence diverge de près de 3 % par rapport à la souche ATK dans le gène *env*. Ce virus fut initialement découvert, en 1985, chez un patient d'origine zairoise ayant un ATLL. Plusieurs équipes ont par la suite montré l'existence d'une grande diversité de souches à l'intérieur de ce sous-type, avec, là encore, des génotypes semblant spécifiques de l'origine géographique des isolats (Zaïre, Gabon, Cameroun...) [49].

Le troisième génotype est le sous-type C ou Mélanésien. Ce sous-type fut initialement décrit chez des Mélanésiens vivant en Papouasie Nouvelle-Guinée (PNG) et dans les îles Salomon. De façon surprenante, la séquence de ces souches virales divergeait de près de 6 à 10 % par rapport à la souche ATK, prototype de sous-type Cosmopolite. Actuellement, ce génotype C, le plus variant de l'HTLV-1, a été aussi décrit chez les Aborigènes d'Australie et chez les habitants de l'archipel du Vanuatu (ex-Nouvelles-Hébrides) [14].

Enfin, le dernier sous-type important est le génotype D, décrit initialement chez trois habitants, dont deux Pygmées, de la partie ouest de l'Afrique centrale (Cameroun, Gabon et République centrafricaine) [49]. Il semble représenter uniquement une faible part des souches virales HTLV-1 de ces régions par rapport au sous-type B, plus fréquent.

Enfin, quelques autres souches virales d'HTLV-1 (E, F, G), distinctes des génotypes connus, ont été caractérisées chez des habitants d'Afrique centrale [74,91]. Leur fréquence et leur distribution géographique restent encore mal connues.

Dès la découverte de l'association entre l'HTLV-1 et la TSP/HAM, la question s'est posée de savoir s'il existait des séquences virales spécifiques d'une pathologie leucémique ou neurologique. En effet, dans certains modèles expérimentaux murins, des processus tumoraux hématologiques et certaines maladies neurologiques dégénératives sont spécifiquement liés à des mutations dans la séquence du LTR ou du gène *env*. Des travaux initiaux, anglais et japonais, n'ont pas permis de montrer de différences évidentes entre les souches de TSP/HAM et d'ATLL [17]. Par la suite, de nombreuses équipes, dont la nôtre, ont séquencé, en partie, de multiples isolats d'HTLV-1 (actuellement plus d'un millier sont publiés), provenant de patients présentant des TSP/HAM, des ATLL, ou simplement de sujets HTLV-1 séropositifs sains. À nouveau, aucune séquence spécifiquement associée à une pathologie donnée n'a été mise en évidence [40,49]. De plus, des études fonctionnelles *in vivo*, utilisant des souris transgéniques ayant des séquences de LTR originaires d'ATLL versus TSP/HAM, n'ont pas permis de conclure à l'existence de différences phénotypiques. Il est donc peu probable qu'il existe des souches spécifiquement leucémogènes ou neurotropes d'HTLV-1.

## Origine d'HTLV-1 : STLV-1 ; équivalent simien d'HTLV-1

Isolé dès 1982 au Japon, ce rétrovirus simien est fortement endémique dans de nombreuses espèces de singes de l'Ancien Monde [57]. En revanche, les singes du Nouveau Monde et les prosimiens ne semblent pas être infectés par ces virus. Alors qu'à ce jour une dizaine de cas de leucémie ou de lymphome T similaire aux ATLL (avec en particulier une intégration clonale de provirus STLV-1 dans les cellules tumorales) ont été décrits chez des singes infectés par STLV-1 (gorille, macaque, singe vert africain...), aucun cas de neuromyélopathie similaire à la TSP/HAM n'a été rapporté chez des singes infectés [2]. La quasi-totalité des singes infectés par STLV-1 présente un profil sérologique en *Western blot* très proche, voire similaire à celui que l'on observe chez les hommes infectés par HTLV-1. Il n'existe que de rares exceptions, correspondant en général à des souches très divergentes de STLV-1 [47,50].

L'hypothèse de transmissions de STLV-1 de singes aux hommes a été principalement basée sur la découverte d'une quasi-identité de séquence (97/98 %) entre la séquence de la protéine d'enveloppe gp21 des STLV-1 de chimpanzés et celle des HTLV-1, du sous-type B, présents chez des habitants du Zaïre. Par la suite, plusieurs études ont renforcé l'idée de l'origine de certains HTLV-1, en particulier du sous-type B et D, à partir de transmissions de STLV-1, provenant de chimpanzés et de mandrills respectivement. Les équivalents simiens des HTLV-1 de sous-types B, D et probablement F semblent donc avoir été trouvés [41,45,46,49]. Concernant l'origine du sous-type Cosmopolite A, la situation est moins claire, car, à ce jour, aucun STLV-1 très proche de ce sous-type A n'a été décrit. Des études sont en cours, en particulier sur des prélèvements obtenus de singes d'Afrique de l'Ouest, pour tenter de résoudre la question de l'origine simienne de ce génotype viral qui est le plus disséminé dans le monde.

L'origine du sous-type HTLV-1 C de Mélanésie est hypothétique. Ce virus, très divergent, est présent dans des populations vivant sur le continent australo-mélanésien (PNG, Australie, Vanuatu...) où il n'y a jamais eu de singe. Si l'on fait l'hypothèse que les HTLV-1 isolés des Aborigènes d'Australie et des Papous proviennent aussi de transmissions interspèces à partir de STLV-1, il faut supposer que les contacts infectants singes-hommes ont eu lieu dans les populations des ancêtres des habitants actuels du continent australo-mélanésien pendant les migrations qui ont abouti, il y a environ 30 000/40 000 ans, à partir du sud du continent asiatique et à travers l'Indonésie actuelle, au peuplement de ce continent [14,34,77].

La transmission d'HTLV-1 au sein de l'espèce humaine semble principalement liée au passage de lymphocytes

CD4+ infectés (présents dans le lait, le sperme et le sang), d'un individu à l'autre. On peut donc raisonnablement penser que la transmission de STLV-1 du singe à l'Homme se fait aussi principalement par passage de sang contenant des lymphocytes infectés. Le contact infectant, qui est donc probablement un événement assez rare dans la nature, peut avoir lieu dans différentes conditions : morsures profondes par un animal ou dépeçage d'un animal chassé avec des coupures accidentelles. Rappelons que la chasse, avec consommation de « viande de brousse » (provenant de nombreuses espèces de singes infectés naturellement par des STLV-1), est encore à l'heure actuelle très répandue dans beaucoup de pays d'Afrique centrale. Par ailleurs, en Afrique, de nombreux singes sont maintenus en captivité comme animaux de compagnie et peuvent parfois être à l'origine de blessures et de morsures.

Il apparaît donc que la distribution actuelle des HTLV-1/STLV-1 (Fig. 1) est la résultante d'au moins quatre événements, dont certains se sont succédé, et d'autres ont pu survenir de façon concomitante :

- transmission, in natura, de STLV-1 entre différentes espèces de singes. Cela est suggéré par les fortes homologies entre des STLV-1 de *Cercopithecus* et de *Papio* en Afrique du Sud par exemple, ou entre des STLV-1 de *Cercopithecus* et de *Pan troglodytes* en Afrique de l'Ouest ;
- transmission de STLV-1 aux hommes, comme l'atteste la quasi-identité de séquences entre certains STLV-1 de mandrills et de chimpanzés et HTLV-1 de sous-types D et B présents chez les habitants d'Afrique centrale ;
- persistance d'HTLV-1 dans des populations humaines isolées, sans possibilité de réinfection à partir d'autres STLV-1, comme suggéré dans certaines populations de Papous ou d'Aborigènes australiens ;
- distribution globale et plus récente d'HTLV-1 (principalement du sous-type Cosmopolite) liée à des migrations à grande échelle de populations infectées par ce virus comme la traite des esclaves d'Afrique vers les Amériques [26,86]. D'autres migrations de populations plus restreintes ou isolées, associées à des facteurs humains socioculturels spécifiques (ségrégation ethnique, isolement géographique), peuvent avoir généré des foyers de forte endémie virale telle la région de Mashad au nord de l'Iran ou la population noir-marron en Guyane et au Surinam.

## Maladies associées à HTLV-1

De nombreuses pathologies ont été associées à HTLV-1, avec cependant des degrés d'association très variables (Tableau 1). Toutes ces pathologies sont relativement rares puisqu'elles ne sont retrouvées que chez 3 à 7 % des sujets infectés [68,93].

## Leucémie/lymphome T de l'adulte

Il s'agit avant tout d'une maladie de l'adulte qui survient plusieurs décennies après l'infection initiale (en moyenne 40/60 ans) [93]. On distingue plusieurs formes cliniques : leucémique, lymphomateuse, chronique et indolente ou *smoldering* [9,76,81]. Les formes aiguës (leucémie ou lymphome) sont rapidement mortelles (médiane de survie de l'ordre de six mois pour les formes leucémiques). Elles se traduisent cliniquement par la survenue d'adénopathies périphériques, associées fréquemment à une hépatosplénomégalie, à une hypercalcémie parfois révélatrice et à des lésions cutanées variées [10,81,94]. Des manifestations neurologiques, gastro-intestinales, osseuses ou pulmonaires peuvent aussi survenir. Dans les formes leucémiques, il existe une hyperlymphocytose faite de cellules en « trèfle » à noyau convoluté. Dans les formes lymphomateuses, ces cellules envahissent les organes lymphoïdes et sont responsables d'un lymphome T à cellules pléomorphes. Dans tous les cas, il s'agit de proliférations clonales de lymphocytes T, CD4+, activées (CD25+), qui contiennent, intégrés de façon clonale, un ou plusieurs provirus HTLV-1. Cette intégration clonale peut être mise en évidence, par *southern blot*, dans les cellules leucémiques, ganglionnaires ou d'un infiltrat cutané. Les facteurs pronostiques les plus importants sont l'élévation des lactico-déshydrogénases (LDH), une altération de l'index de performance, un âge supérieur à 40 ans, un nombre élevé de sites atteints, une atteinte hépatique et une hypercalcémie. Il existe aussi des formes moins typiques, avec une masse tumorale moins importante et un meilleur pronostic. Il s'agit, en outre, de la forme chronique à évolution lente avec une hyperlymphocytose T supérieure à  $3\,500/\text{mm}^3$ , sans hypercalcémie ni atteinte autre que ganglionnaire, hépatosplénique et cutanée. La médiane de survie y est de l'ordre de 24 mois. Cette forme peut évoluer vers la forme aiguë. La dernière forme, qui est plus rare, est la forme dite indolente. Elle est caractérisée par une lymphocytose inférieure à  $4\,000/\text{mm}^3$  avec plus de 5 % de lymphocytes T matures anormaux et une présence fréquente de lésions cutanées. Ces patients peuvent évoluer vers une forme chronique ou aiguë. Les complications infectieuses des ATLL sont fréquentes. Il peut s'agir de pneumonies à *Pneumocystis carinii* nécessitant une prévention systématique. Par ailleurs, l'infection par *Strongyloides stercoralis* ou anguillulose est particulière du fait de sa fréquence, de sa résistance aux traitements et de la possibilité d'une anguillulose maligne secondaire à une diffusion généralisée du parasite. Son dépistage et son traitement systématiques sont importants [21,59,79].

Le diagnostic est relativement facile devant une forme aiguë, leucémique ou lymphomateuse [83]. Il est plus difficile dans les formes chroniques et *smoldering* où doivent être discutés un syndrome de Sézary, un mycosis fongicoïde et

certaines autres lymphomes T cutanés. La sérologie HTLV-1, l'origine du patient, la présence de cellules T activées (CD25+), une hypercalcémie sont des arguments en faveur du diagnostic d'ATLL. Cependant, la preuve du lien de causalité entre la tumeur et HTLV-1 n'est amenée, au niveau formel, que par la démonstration de l'intégration clonale du virus dans les cellules tumorales. Il s'agit cependant d'un examen rarement réalisé, car il est long, coûteux, peu sensible, nécessite beaucoup de matériel tumoral et n'est effectué que dans de rares laboratoires spécialisés. Une technique d'amplification particulière ou *inverse polymerase chain reaction* (Inverse PCR) peut également être utilisée pour démontrer l'intégration clonale d'HTLV-1 dans les cellules tumorales [15]. On comprend donc aisément que le diagnostic d'ATLL soit difficile dans de nombreuses zones d'endémie HTLV-1, en particulier en Afrique, où ce diagnostic est rarement fait [19]. La rapidité évolutive, associée au manque de moyens diagnostiques spécifiques font qu'il s'agit d'une maladie dont la prévalence est mal connue, mais certainement fortement sous-estimée, dans de telles régions.

Il s'agit cependant, dans tous les cas, de maladies assez rares. En effet, en zone d'endémie, les ATLL ont une incidence de deux à cinq cas pour 100 000 habitants. Cette pathologie touche 2 à 3 % des sujets infectés par le virus, avec une incidence de l'ordre d'un cas par an pour 1 000 personnes infectées [93]. Rappelons cependant que plus de

700 cas d'ATLL sont diagnostiqués chaque année au Japon [6] et qu'environ 10 à 15 cas sont vus, chaque année, aux Antilles françaises et en Guyane [8,23].

Les facteurs de risque de développement d'un ATLL, chez un sujet infecté, ainsi que les déterminants de la progression de la maladie restent très mal connus. Il pourrait s'agir de facteurs viraux, de l'hôte et/ou environnementaux [52].

La pathogenèse de ces ATLL est encore mal connue [94]. Il s'agit probablement d'une carcinogenèse à plusieurs étapes. On peut ainsi distinguer schématiquement trois grandes étapes successives (Fig. 2). La première correspond à la primo-infection par l'HTLV-1 lors d'un allaitement maternel prolongé. La quasi-totalité (> 95 %) des ATLL surviennent chez des patients qui ont été infectés par cette voie. La deuxième étape est l'expansion clonale de cellules T infectées qui semble liée, de façon importante, à la protéine Tax (voir texte de R. Mahieux dans ce numéro). Le rôle exact des cofacteurs, comme l'infection par *S. stercoralis*, reste encore très mal connu. Il existe par ailleurs certainement un contrôle important de l'expansion cellulaire des cellules infectées, en particulier exprimant les protéines Tax et/ou HBZ, par la réponse immune cytotoxique. Le rôle du fond génétique, en particulier HLA, des personnes infectées, est certainement crucial dans la régulation de cette surveillance immunologique. La troisième phase correspond à l'acquisition d'altérations génétiques de la cellule hôte, médiée en

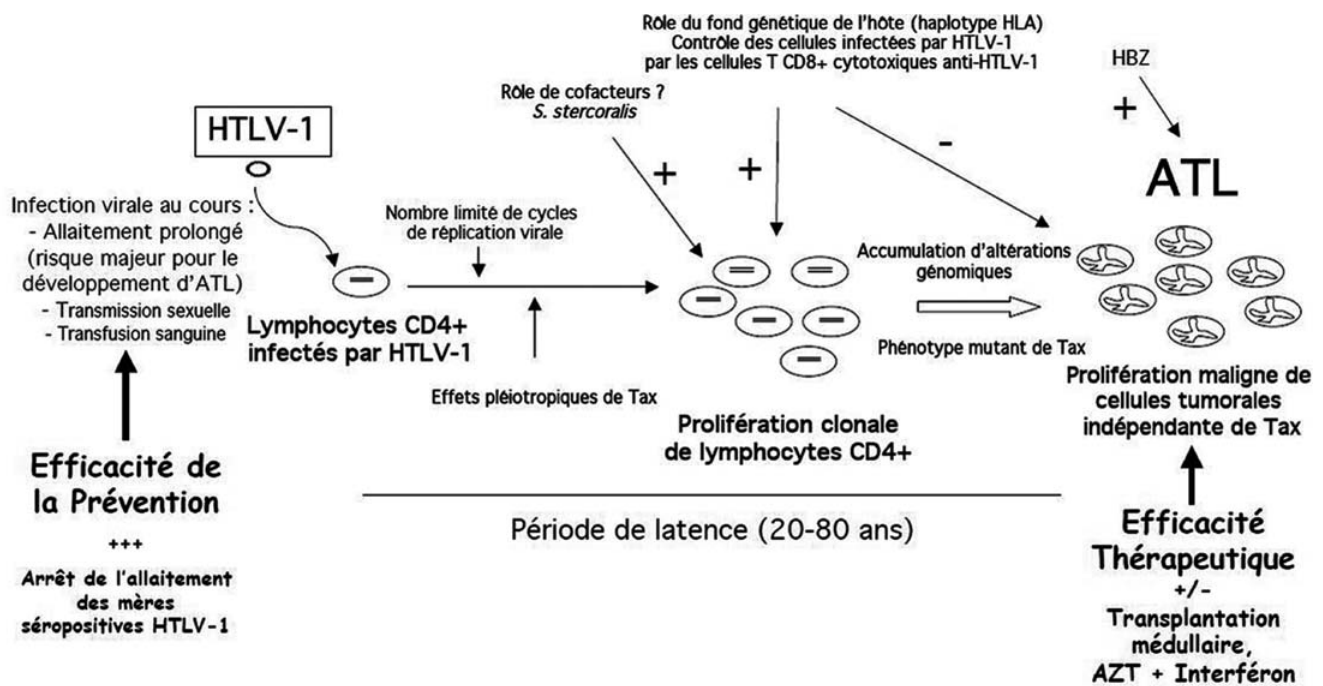


Fig. 2 Histoire naturelle du développement d'une leucémie T de l'adulte (ATL) associé à l'HTLV-1 allant de la primo-infection par HTLV-1 par un allaitement prolongé jusqu'à la prolifération maligne de lymphocytes T CD4+ / Natural history of ATL development from HTLV-1 primary infection through a prolonged breast-feeding to the onset of the malignant proliferation of CD4 lymphocytes

partie par la capacité d'induire des mutations sous l'effet de la protéine Tax. L'échappement à la réponse immune des cellules d'ATLL semble également majeur. Le rôle de la protéine HBZ paraît important, surtout dans les phases tardives de la maladie [52].

Le traitement des ATLL reste très décevant, car le recours aux polychimiothérapies usuelles, des lymphomes non hodgkiniens ou des leucémies lymphoïdes n'entraîne que peu de rémission [83]. Ainsi, dans les formes leucémique et lymphomateuse, la polychimiothérapie ne permet pas d'obtenir plus de 10 % de survie à quatre ans, et la médiane de survie y est de l'ordre de six mois. Le mauvais pronostic est lié en partie à la résistance intrinsèque des cellules tumorales et à l'immunodépression viro-induite. Récemment, des essais thérapeutiques utilisant l'association azidothymidine (AZT) et interféron alpha ont permis une rémission prolongée dans quelques cas, surtout les formes leucémiques sans mutation dans la P53, et les formes chroniques et *smoldering* [7]. Plusieurs autres essais thérapeutiques sont en cours. La place des dérivés de l'arsenic et de certains anticorps monoclonaux reste à définir. Malgré une forte iatrogénicité, l'allogreffe semble être le seul traitement capable de produire des guérisons. Le traitement symptomatique est essentiel : correction de l'hypercalcémie, prophylaxie de rechute méningée, prévention systématique de la pneumocystose et de l'anguillulose.

### **Neuromyélopathie chronique (Paraparésie spastique tropicale / HTLV-1 associated myelopathy)**

Il s'agit d'une maladie de l'adulte dont les premiers signes cliniques apparaissent vers 40–50 ans [27,30]. Quelle que soit l'origine géographique des patients, il existe toujours une prédominance féminine. Dans la majorité des cas, le début est insidieux sans prodromes ni facteurs déclenchants. Il est souvent marqué par des lombalgies, irradiant ou non dans les membres inférieurs, siège de sensations de raideur et de faiblesse. Les troubles urinaires sont souvent inauguraux et l'impuissance est fréquente. La progression de la maladie est variable, cependant, après dix ans d'évolution, près de 50 % des patients sont grabataires [4,62]. Un âge de début précoce et une contamination transfusionnelle augurent d'une progression plus rapide et d'un handicap plus sévère [31]. À la phase d'état, le tableau clinique est dominé par une paraparésie ou une paraplégie spastique ; les réflexes sont pyramidaux, il existe un clonus du pied et un signe de Babinski bilatéral. La faiblesse musculaire prédomine à la racine des membres inférieurs. Les réflexes sont vifs aux membres supérieurs. Les signes sensitifs sont généralement modérés et l'état général est conservé au début de la maladie. Les troubles sphinctériens sont fréquents. L'atteinte du sys-

tème nerveux périphérique est rare, de même que l'existence d'une myosite associée. Des signes systémiques sont parfois associés : alvéolites lymphocytaires, uvéites et arthrites. Ces manifestations sont aussi observées chez des patients HTLV-1 séropositifs ne souffrant pas de TSP/HAM.

Au niveau biologique, alors que la numération-formule sanguine est normale, on peut noter la présence sur le frottis sanguin de quelques cellules « ATLL *like* » avec parfois présence d'une légère hyperlymphocytose, faite de cellules T CD4+ activées. Dans le liquide céphalorachidien, il existe une pléiocytose modérée (< 50 cellules/ml) à prédominance lymphocytaire avec parfois des lymphocytes atypiques activés. La protéinorachie est normale ou légèrement augmentée, avec cependant une sécrétion intrathécale d'anticorps anti-HTLV-1 et la présence de bandes oligoclonales dont certaines sont spécifiques d'HTLV-1. Le titre sérique des anticorps anti-HTLV-1 est plus élevé chez les patients ayant une TSP/HAM que chez les sujets séropositifs sains. La charge provirale (nombre de lymphocytes T circulants infectés par le virus) est particulièrement élevée, pouvant atteindre près de 30 % [63].

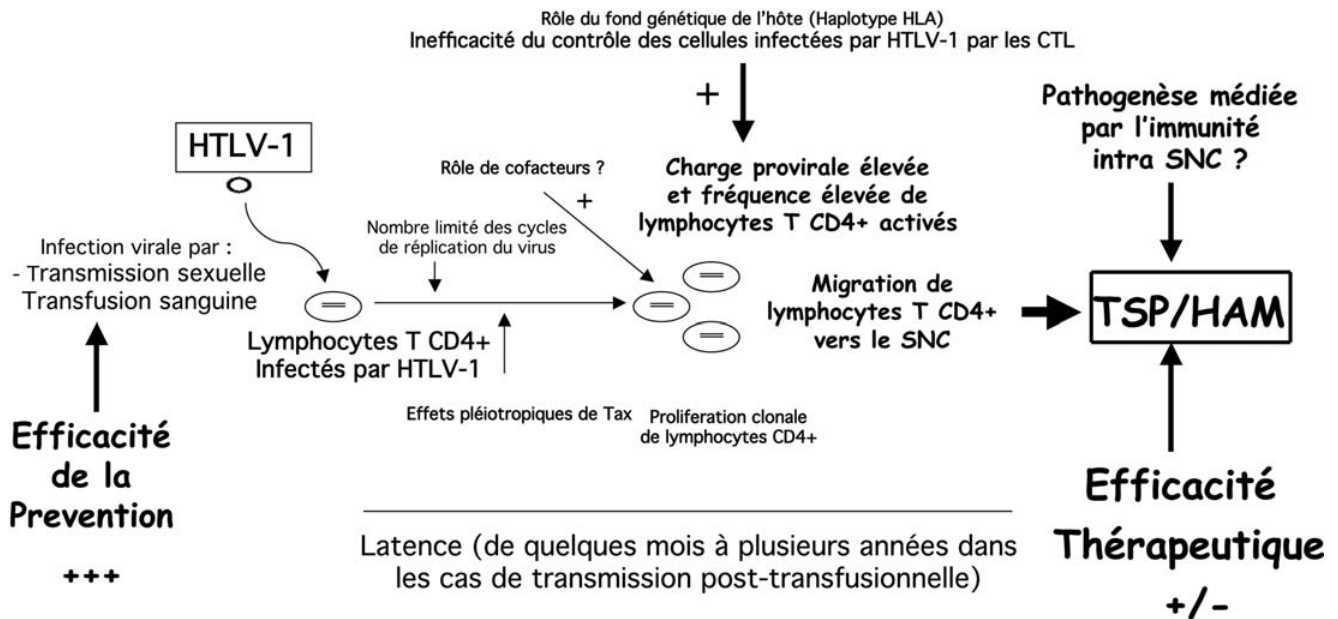
L'imagerie de la moelle épinière peut être normale ou montre une moelle thoracique atrophique. Les potentiels évoqués moteurs détectent parfois un ralentissement de la conduction motrice centrale. Les potentiels évoqués visuels et somesthésiques sont fréquemment anormaux. Au niveau anatomopathologique, il s'agit d'une maladie de la moelle thoracique basse avec une moelle atrophique macroscopiquement [37]. Il existe une méningomyélite qui associe, à des infiltrats inflammatoires surtout périvasculaires, une destruction myélineoaxonale des voies longues des cordons antérolatéraux. Dans les formes évoluées, l'inflammation (constituée de lymphocytes T CD4+, puis CD8+, lymphocytes B, macrophages et cellules de la microglie) disparaît pour laisser la place à une gliose astrocytaire et à une fibrose.

L'incidence des TSP/HAM serait un peu plus faible que celle des ATLL, cependant les différentes études semblent montrer des variations d'incidence selon les régions géographiques. Cela reflète soit l'existence de facteurs génétiques de l'hôte, soit l'existence de cofacteurs socioculturels ou environnementaux [64]. De nombreux cas de TSP/HAM posttransfusionnels ont été rapportés avec un délai d'incubation de la maladie, en général assez court, variant de quelques mois à deux ans [32,39]. Quelques cas ont aussi été décrits après transplantation d'organes. Des formes débutant dans l'enfance ont également été décrites.

Malgré de nombreux travaux, la physiopathologie de la TSP/HAM reste encore mal connue (Fig. 3) [5,53,73,89], et trois principales hypothèses existent :

- une destruction des cellules du système nerveux central par des cellules T cytotoxiques (CTL) CD8 dirigés





**Fig. 3** Histoire naturelle du développement d'une paraplégie spastique associée à l'HTLV-1 (TSP/HAM) allant de la primo-infection par HTLV-1 (rôle de la transmission surtout par voie sanguine et sexuelle) jusqu'à l'apparition des signes neurologiques / *Natural history of TSP/HAM development from HTLV-1 primary infection (role of mainly transfusion and sexual transmission) to the onset of the neurological symptoms*

spécifiquement contre des antigènes viraux (tax et/ou HBZ en particulier) présents à la surface des cellules infectées. Cependant, la notion même de cellules infectées par HTLV-1 dans le système nerveux central (astrocytes, oligodendrocytes, neurones) reste encore discutée ;

- une destruction, par des CTL spécifiques, de lymphocytes CD4 infectés par HTLV-1, présents dans les infiltrats du système nerveux central. Cela entraînerait la libération de nombreuses cytokines, dont le *tumor necrosis factor alpha* (TNF $\alpha$ ), qui altéreraient secondairement les cellules du système nerveux central (effet de « témoin innocent ») ;
- enfin, un mécanisme auto-immun avec présence d'autoanticorps et/ou de clones lymphocytaires T auto-réactifs dirigés contre des antigènes du système nerveux central.

Le traitement des TSP/HAM reste décevant et décourageant, surtout à moyen et long termes, malgré de nombreux essais (corticothérapie, plasmaphérèse, immunoglobuline intraveineuse, interféron, zidovudine seule ou associée avec la lamivudine, anticorps anti-IL-2 humanisés, vitamine C à forte dose et plus récemment acide valproïque [1,60]). Dans certains cas, la charge provirale diminue lors d'un traitement mais sans réel effet clinique. Le traitement symptomatique est, là encore, fondamental avec une prise en charge sur le long terme des patients.

### Autres maladies associées à HTLV-1

L'HTLV-1 est associé à de rares dermatites infectieuses qui ont été surtout diagnostiquées chez des jeunes enfants en Jamaïque et plus récemment au Brésil et en Afrique [11,43].

Des uvéites antérieures ont aussi été bien étudiées au Japon et dans la région des Caraïbes [80].

Le virus est également associé à de rares cas d'atteinte musculaire, de type polymyosite ou myosite à inclusion [18].

Les principales pathologies impliquées et leur niveau d'association avec l'HTLV-1 sont regroupés dans le Tableau 1.

Certaines études ont suggéré que l'évolution vers le syndrome de l'immunodéficience acquise (sida) est plus rapide chez les sujets coinfectés HTLV-1/virus de l'immunodéficience humaine (VIH)-1 ou HTLV-2/VIH-1 que chez les individus infectés uniquement par le VIH-1. Ces données sont cependant controversées [12,84].

### Moyens diagnostiques de l'infection par HTLV-1

Le diagnostic de l'infection par l'HTLV-1 repose soit sur la mise en évidence directe du virus ou de ses constituants (qui reste du domaine de laboratoires spécialisés), soit sur la

détection d'anticorps dirigés spécifiquement contre les protéines virales (le sérodiagnostic étant réalisable en routine).

### Diagnostic sérologique

La sérologie HTLV-1 comporte deux étapes : une étape de dépistage des anticorps et une étape de confirmation. Ce diagnostic est complété par la différenciation sérologique des anticorps dirigés contre l'un et l'autre des deux virus HTLV-1 et 2 [25].

Concernant le dépistage, la technique immunoenzymatique (*enzyme-linked immunosorbent assay* : Elisa) est la plus utilisée car à la fois sensible et spécifique. À l'heure actuelle, presque toutes les trousse commercialisées sont mixtes HTLV-1/HTLV-2, utilisant du lysat cellulaire d'HTLV-1 et des protéines recombinantes, pour une meilleure détection d'HTLV-2 [25,82]. L'agglutination de particules de gélatine, sensibilisées par du virus HTLV-1, est principalement utilisée au Japon [20], et l'immunofluorescence (IF) indirecte sur des cellules productrices de virus (HTLV-1 ou HTLV-2) est actuellement peu employée, du moins pour le dépistage.

En raison des faux-positifs rencontrés avec tous les tests de dépistage, y compris les Elisa, tout sérum ou plasma trouvé positif ou douteux doit être soumis à des tests de confirmation (essentiellement le *Western blot* ou immunotransfert). Les *Western blots* initiaux permettant une bonne détection des anticorps anti-gag étaient peu performants pour les glycoprotéines d'enveloppe. Une protéine recombinante, la Rgp21, puis la Rgd21, commune aux deux virus, et des peptides de la gp46, MTA-1 (spécifique d'HTLV-1) et K55 (spécifique d'HTLV-2), ont donc été rajoutées sur les bandelettes des *Western blots* [69,87]. Des critères de séropositivité consensuels et très spécifiques sont les suivants : les sérums HTLV-1 reconnaissent les protéines de « core » (p19, p24, pr53), et les protéines d'enveloppe (Rgd21, MTA-1). Cependant, tous les sérums examinés par *Western blot* ne présentent pas un profil typique d'HTLV-1 ou 2. Certains ne réagissent qu'avec les produits d'un seul gène (*p19* isolée ou *p24* isolée ou autres combinaisons). Ces sérums sont dits indéterminés. Ils sont particulièrement fréquents dans les échantillons provenant de zones tropicales. Leur interprétation nécessite alors d'autres investigations. En effet, ces réactivités indéterminées posent un problème important de santé publique, pour les banques de sang, les dons d'organes et les greffes, les lactariums. Leur signification est mal connue, néanmoins, dans la grande majorité des cas, elles ne semblent pas être le reflet d'une infection réelle par un rétrovirus de type HTLV-1/2 [48,55]. Dans de très rares cas, elles peuvent refléter une infection par un autre rétrovirus humain comme le HTLV-3 ou le HTLV-4, récemment décrits au Cameroun [13,91]. Le test immunoenzymatique sur bandelette « INNOLIA<sup>®</sup> » est aussi utilisé comme

test de confirmation. Les résultats sont fiables, plus spécifiques avec moins de sérologie indéterminée [82].

### Mise en évidence directe du virus

Le nombre de cellules infectées, en particulier chez les porteurs asymptomatiques, est assez faible : environ 0,02 à 2 % des lymphocytes T du sang circulant pour HTLV-1. Aussi, sans amplification, la recherche génomique, de même que la recherche d'antigènes, sont peu performantes. Il existe principalement deux techniques de recherche directe du virus : la culture virale et l'amplification génique.

La culture virale, qui est la technique de référence, peut être mise en œuvre à partir des lymphocytes du sang circulant de personnes asymptomatiques, de patients ayant une TSP/HAM ou un ATLL, voire de cellules ganglionnaires d'un patient souffrant d'un ATLL. Elle s'effectue par culture seule ou surtout coculture de cellules de patients avec des cellules lymphoïdes immatures, plus réceptives à l'infection (en général des lymphocytes de sang de cordon). Les cellules sont initialement stimulées puis cultivées en présence d'IL-2 (le facteur de croissance des lymphocytes T). La mise en évidence de la réplication se fait par la recherche d'antigènes viraux (principalement p19 ou p24) dans les surnageants de culture (par immunocapture) et par IF directe sur les cellules en utilisant des anticorps monoclonaux ou polyclonaux spécifiques [29]. L'élimination des lymphocytes CD8 permet, parfois, une meilleure efficacité de cette technique longue et coûteuse. La microscopie électronique permet de visualiser les particules virales de type C, en général présentes dans les espaces extracellulaires, mais dont la production est souvent faible.

L'amplification génique ou PCR est la technique la plus utilisée. Elle peut être réalisée à partir d'ADN extrait de lymphocytes ou de concentré leucocytaire du sang périphérique ou de biopsie ganglionnaire ou cutanée. Pour le diagnostic, les séquences à amplifier doivent se situer dans des zones conservées du génome (exemple : Tax), et pour la différenciation entre HTLV-1 et 2, dans des régions suffisamment différentes (exemple : Pol) pour être spécifiques. Le séquençage des produits de PCR permet de différencier les deux virus et constitue la base des travaux d'épidémiologie moléculaire et de phylogénie.

On peut aussi quantifier la charge provirale, c'est-à-dire l'ADN proviral, dans les lymphocytes T du sang périphérique par diverses méthodes [44,58]. Ces charges sont environ 10 à 50 fois plus élevées chez les patients présentant des pathologies neurologiques (TSP/HAM) ou des uvéites à HTLV-1 que chez les sujets asymptomatiques. Une charge provirale élevée chez ces derniers semble être prédictive d'une évolution clinique de mauvais pronostic [36,63].

Enfin, l'hybridation *in situ* permet de détecter l'expression virale, mais étant une technique longue, chère et

difficile du fait, entre autres, du faible niveau d'expression in vivo, elle reste du domaine de laboratoire spécialisé [65].

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, on a recours à la PCR.

## Prévention de l'infection par l'HTLV-1

La prévention de l'infection par HTLV-1, qui nécessite une information importante dans les zones de forte endémie, reste absolument fondamentale et fait appel à :

- l'arrêt ou la diminution de la durée de l'allaitement des enfants nés de mères HTLV-1 séropositives. Cette mesure, très efficace dans la prévention à long terme de l'ATLL, est appliquée dans plusieurs zones d'endémie comme le Japon [33] et certains pays de la région des Caraïbes et d'Amérique du Sud. Elle est bien sûr beaucoup plus difficile à appliquer dans certaines régions endémiques d'Afrique ;
- l'utilisation de préservatifs ;
- le dépistage systématique des donneurs de sang. Cette dernière mesure est mise en pratique dans de nombreux pays dont la France [16] (voir article de Gallian et Pillonel dans ce numéro). Dans les départements français d'outre-mer (Martinique, Guadeloupe, Guyane), la séroprévalence initiale de l'HTLV-1 était de l'ordre de 0,5 à 1,5 % chez les donneurs de sang contre environ 0,001 à 0,003 % en France métropolitaine. L'utilisation de sang déleucocyté devrait faire chuter le risque transfusionnel dans les pays où cette pratique est réalisée [42]. En France, le dépistage des infections HTLV-1/2 est aussi obligatoire dans les lactariums et lors des dons d'organes.

La mise au point d'un vaccin contre l'HTLV-1, facilitée par la faible variabilité génétique et l'existence de modèles animaux, en particulier simiens, devrait permettre de diminuer la transmission de cet oncorétrovirus et la prévention de maladies mortelles ou débilitantes comme l'ATLL et la TSP/HAM. Cependant, peu d'essais de vaccination ont été réalisés et l'efficacité des mesures préventives ainsi que certains aspects socio-économiques freinent de façon importante le développement d'un tel vaccin.

**Remerciements :** Je remercie Olivier Cassar pour son aide concernant la préparation et la relecture critique de ce manuscrit.

**Conflit d'intérêt :** l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

1. Afonso PV, Mekaouche M, Mortreux F, et al (2010) Highly active antiretroviral treatment against HTLV-1 infection combining reverse transcriptase and HDAC inhibitors. *Blood* 116(19):3802–8. Epub 2010 Jun 29
2. Anonyme (1996) HTLV-I in non-human primates. In: Viruses HivahT-cl (ed) IARC monographs on evaluation of carcinogenic risks to humans, Lyon, France, pp 308–11
3. Araujo A, Hall WW (2004) Human T-lymphotropic virus type II and neurological disease. *Ann Neurol* 56(1):10–9
4. Araujo AQ, Leite AC, Dultra SV, Andrada-Serpa MJ (1995) Progression of neurological disability in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *J Neurol Sci* 129(2):147–51
5. Araujo AQ, Silva MT (2006) The HTLV-1 neurological complex. *Lancet Neurol* 5(12):1068–76
6. Arisawa K, Soda M, Endo S, et al (2000) Evaluation of adult T-cell leukemia/lymphoma incidence and its impact on non-Hodgkin lymphoma incidence in southwestern Japan. *Int J Cancer* 85(3):319–24
7. Bazarbachi A, Plumelle Y, Carlos-Ramos J, et al (2010) Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon- $\alpha$  in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *J Clin Oncol* 28(27):4177–83. Epub 2010 Jun 28
8. Besson C, Gonin C, Brebion A, et al (2001) Incidence of hematological malignancies in Martinique, French West Indies, overrepresentation of multiple myeloma and adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* 15(5):828–31
9. Besson C, Plumelle Y, Arnulf B, et al (2001) Leucémie/lymphome T de l'adulte. *Aspects cliniques*. *Presse Med* 30(5):239–42
10. Bittencourt AL, Barbosa HS, Vieira MD, Farre L (2009) Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) presenting in the skin: clinical, histological and immunohistochemical features of 52 cases. *Acta Oncol* 48(4):598–604
11. Bittencourt AL, de Oliveira Mde F (2010) Cutaneous manifestations associated with HTLV-1 infection. *Int J Dermatol* 49(10):1099–110
12. Brites C, Sampalo J, Oliveira A (2009) HIV/human T-cell lymphotropic virus coinfection revisited: impact on AIDS progression. *AIDS Rev* 11(1):8–16
13. Calattini S, Chevalier SA, Duprez R, et al (2005) Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. *Retrovirology* 2:30
14. Cassar O, Capuano C, Bassot S, et al (2007) Human T lymphotropic virus type I subtype C melanesian genetic variants of the Vanuatu Archipelago and Solomon Islands share a common ancestor. *J Infect Dis* 196(4):510–21.
15. Cavrois M, Wain-Hobson S, Gessain A, et al (1996) Adult T-cell leukemia/lymphoma on a background of clonally expanding human T-cell leukemia virus type-1-positive cells. *Blood* 88(12):4646–50
16. Couroucé AM, Pillonel J, Lemaire JM, et al (1993) Seroepidemiology of HTLV-I/II in universal screening of blood donations in France. *AIDS* 7(6):841–7
17. Daenke S, Nightingale S, Cruickshank JK, Bangham CR (1990) Sequence variants of human T-cell lymphotropic virus type I from patients with tropical spastic paraparesis and adult T-cell leukemia do not distinguish neurological from leukemic isolates. *J Virol* 64(3):1278–82
18. Desdouts M, Cassar O, Maisonnobe T, et al (2011) Immunohistochemical and virological features of HTLV-1-associated myositis: a study of 13 patients from West Indies and Africa. *Retrovirology* 8(Suppl 1):A41
19. Fouchard N, Mahe A, Huerre M, et al (1998) 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* 12(4):578–85
20. Fujino R, Kawato K, Ikeda M, et al (1991) Improvement of gelatin particle agglutination test for detection of anti-HTLV-I antibody. *Jpn J Cancer Res* 82(4):367–70
  21. Gabet AS, Mortreux F, Talarmin A, et al (2000) High circulating proviral load with oligoclonal expansion of HTLV-1 bearing T-cells in HTLV-1 carriers with strongyloidiasis. *Oncogene* 19(43):4954–60
  22. Gasmii M, Farouqi B, d'Incan M, Desgranges C (1994) Long terminal repeat sequence analysis of HTLV type I molecular variants identified in four north African patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 10(10):1313–5
  23. Gérard Y, Lepere JF, Pradinaud R, et al (1995) Clustering and clinical diversity of adult T-cell leukemia/lymphoma associated with HTLV-I in a remote black population of French Guiana. *Int J Cancer* 60(6):773–6
  24. Gessain A, Barin F, Vernant JC, et al (1985) Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 2(8452):407–10
  25. Gessain A, Dezzuti CS, Cowan EP, Lal RB (2007) Human T-cell lymphotropic virus types 1 and 2. In: Murray PR (ed) *Manual of clinical microbiology*. ASM Press, Washington, DC, pp 1330–9
  26. Gessain A, Gallo RC, Franchini G (1992) Low degree of human T-cell leukemia/lymphoma virus type I genetic drift in vivo as a means of monitoring viral transmission and movement of ancient human populations. *J Virol* 66(4):2288–95
  27. Gessain A, Gout O (1992) Chronic myelopathy associated with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Ann Intern Med* 117(11):933–46
  28. Gessain A, Pecon-Slattery J, Meertens L, Mahieux R (2000) Origins of HTLV-1 in South America. *Nat Med* 6(3):232; author reply 233
  29. Gessain A, Saal F, Giron ML, et al (1990) Cell surface phenotype and human T lymphotropic virus type 1 antigen expression in 12 T-cell lines derived from peripheral blood and cerebrospinal fluid of West Indian, Guyanese and African patients with tropical spastic paraparesis. *J Gen Virol* 71(Pt 2):333–41
  30. Gonçalves DU, Proietti FA, Ribas JG, et al (2010) Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clin Microbiol Rev* 23(3):577–89
  31. Gotuzzo E, Cabrera J, Deza L, Verdonck K, et al (2004) Clinical characteristics of patients in Peru with human T-cell lymphotropic virus type 1-associated tropical spastic paraparesis. *Clin Infect Dis* 39(7):939–44. Epub 2004 Sep 1
  32. Gout O, Baulac M, Gessain A, et al (1990) Rapid development of myelopathy after HTLV-I infection acquired by transfusion during cardiac transplantation. *N Engl J Med* 322(6):383–8
  33. Hino S (2011) Establishment of the milk-borne transmission as a key factor for the peculiar endemicity of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): the ATL Prevention Program Nagasaki. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 87(4):152–66
  34. Ibrahim F, de Thé G, Gessain A (1995) Isolation and characterization of a new simian T-cell leukemia virus type 1 from naturally infected celebes macaques (*Macaca tonkeana*): complete nucleotide sequence and phylogenetic relationship with the Australo-Melanesian human T-cell leukemia virus type 1. *J Virol* 69(11):6980–93
  35. Inaba S, Okochi K, Sato H, et al (1999) Efficacy of donor screening for HTLV-I and the natural history of transfusion-transmitted infection. *Transfusion* 39(10):1104–10
  36. Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, et al (2010) Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood* 116(8):1211–9. Epub 2010 May 6
  37. Izumo S (2010) Neuropathology of HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). *Neuropathology* (en attente d'impression)
  38. Kalyanaraman VS, Sarnadharan MG, Robert-Guroff M, et al (1982) A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science* 218(4572):571–3
  39. Kaplan JE, Litchfield B, Rouault C, et al (1991) HTLV-I-associated myelopathy associated with blood transfusion in the United States: epidemiologic and molecular evidence linking donor and recipient. *Neurology* 41(2(Pt 1)):192–7
  40. Komurian F, Pelloquin F, de Thé G (1991) In vivo genomic variability of human T-cell leukemia virus type I depends more upon geography than upon pathologies. *J Virol* 65(7):3770–8
  41. Koralknik IJ, Boeri E, Saxinger WC, et al (1994) Phylogenetic associations of human and simian T-cell leukemia/lymphotropic virus type I strains: evidence for interspecies transmission. *J Virol* 68(4):2693–707
  42. Laperche S, Worms B, Pillonel J (2009) Blood safety strategies for human T-cell lymphotropic virus in Europe. *Vox Sang* 96(2):104–10
  43. Lee R, Schwartz RA (2011) Human T-lymphotropic virus type 1-associated infective dermatitis: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol* 64(1):152–60. Epub 2010 Aug 5
  44. Lee TH, Chafets DM, Busch MP, Murphy EL (2004) Quantitation of HTLV-I and II proviral load using real-time quantitative PCR with SYBR Green chemistry. *J Clin Virol* 31(4):275–82
  45. Liu HF, Goubau P, Van Brussel M, et al (1996) The three human T-lymphotropic virus type I subtypes arose from three geographically distinct simian reservoirs. *J Gen Virol* 77(Pt 2):359–68
  46. Mahieux R, Chappey C, Georges-Courbot MC, et al (1998) Simian T-cell lymphotropic virus type 1 from *Mandrillus sphinx* as a simian counterpart of human T-cell lymphotropic virus type 1 subtype D. *J Virol* 72(12):10316–22
  47. Mahieux R, Chappey C, Meertens L, et al (2000) Molecular characterization and phylogenetic analyses of a new simian T-cell lymphotropic virus type 1 in a wild-caught African baboon (*Papio anubis*) with an indeterminate STLV type 2-like serology. *AIDS Res Hum Retroviruses* 16(18):2043–8
  48. Mahieux R, Horal P, Mauclère P, et al (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(11):4049–57
  49. Mahieux R, Ibrahim F, Mauclère P, et al (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(2):1317–33
  50. Mahieux R, Pecon-Slattery J, Gessain A (1997) Molecular characterization and phylogenetic analyses of a new, highly divergent simian T-cell lymphotropic virus type 1 (STLV-1marc1) in *Macaca arctoides*. *J Virol* 71(8):6253–8
  51. Malik KT, Even J, Karpas A (1988) Molecular cloning and complete nucleotide sequence of an adult T-cell leukaemia virus/human T-cell leukaemia virus type I (ATLV/HTLV-I) isolate of Caribbean origin: relationship to other members of the ATLV/HTLV-I subgroup. *J Gen Virol* 69(Pt 7):1695–710
  52. Matsuoka M, Jeang KT (2011) Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) and leukemic transformation: viral infectivity, Tax, HBZ and therapy. *Oncogene* 30(12):1379–89. Epub 2010 Nov 29
  53. Matsuura E, Yamano Y, Jacobson S (2010) Neuroimmunity of HTLV-I infection. *J Neuroimmune Pharmacol* 5(3):310–25. Epub 2010 May 2
  54. Mauclère P, Afonso P, Meertens L, et al (2011) HTLV-2B strains, similar to those found in several Amerindians tribes, are endemic in Central African Bakola Pygmies. *J Infect Dis* 203(9):1316–23

55. Mauclère P, Le Hesran JY, Mahieux R, et al (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. *J Infect Dis* 176(2):505–9
56. Miura T, Fukunaga T, Igarashi T, et al (1994) Phylogenetic subtypes of human T-lymphotropic virus type I and their relations to the anthropological background. *Proc Natl Acad Sci USA* 91(3):1124–7
57. Miyoshi I, Yoshimoto S, Fujishita M, et al (1982) Natural adult T-cell leukemia virus infection in Japanese monkeys. *Lancet* 2(8299):658
58. Moens B, López G, Adaui V, et al (2009) Development and validation of a multiplex real-time PCR assay for simultaneous genotyping and human T-lymphotropic virus type 1, 2, and 3 proviral load determination. *J Clin Microbiol* 47(11):3682–91. Epub 2009 Sep 9
59. Montes M, Sanchez C, Verdonck K, et al (2009) Regulatory T-cell expansion in HTLV-1 and strongyloidiasis co-infection is associated with reduced IL-5 responses to *Strongyloides stercoralis* antigen. *PLoS Negl Trop Dis* 3(6):e456
60. Nakamura T, Nishiura Y, Eguchi K (2009) Therapeutic strategies in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 9(2):137–49
61. Oguma S, Imamura Y, Kusumoto Y, et al (1992) Accelerated declining tendency of human T-cell leukemia virus type I carrier rates among younger blood donors in Kumamoto, Japan. *Cancer Res* 52(9):2620–3</other>
62. Olindo S, Cabre P, Lézin A, et al (2006) Natural history of human T-lymphotropic virus 1-associated myelopathy: a 14-year follow-up study. *Arch Neurol* 63(11):1560–6</other>
63. Olindo S, Lézin A, Cabre P, et al (2005) HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 HAM/TSP patients: a marker of disease progression. *J Neurol Sci* 237(1–2):53–9
64. Orland JR, Engstrom J, Fridey J, et al (2003) Prevalence and clinical features of HTLV neurologic disease in the HTLV Outcomes Study. *Neurology* 61(11):1588–94
65. Ozden S, Cochet M, Mikol J, et al (2004) Direct evidence for a chronic CD8+-T-cell-mediated immune reaction to tax within the muscle of a human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1-infected patient with sporadic inclusion body myositis. *J Virol* 78(19):10320–7
66. Plancoulaine S, Buigues RP, Murphy EL, et al (1998) Demographic and familial characteristics of HTLV-1 infection among an isolated, highly endemic population of African origin in French Guiana. *Int J Cancer* 76(3):331–6
67. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, et al (1980) Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 77(12):7415–9
68. Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Murphy EL (2005) Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene* 24(39):6058–68
69. Roberts BD, Fong SK, Lipka JJ, et al (1993) Evaluation of an immunoblot assay for serological confirmation and differentiation of human T-cell lymphotropic virus types I and II. *J Clin Microbiol* 31(2):260–4
70. Roucoux DF, Murphy EL (2004) The epidemiology and disease outcomes of human T-lymphotropic virus type II. *AIDS Rev* 6(3):144–54
71. Roucoux DF, Wang B, Smith D, et al (2005) A prospective study of sexual transmission of human T lymphotropic virus (HTLV)-I and HTLV-II. *J Infect Dis* 191(9):1490–7. Epub 2005 Mar 31
72. Rouet F, Rabier R, Foucher C, et al (1999) Geographical clustering of human T-cell lymphotropic virus type I in Guadeloupe, an endemic Caribbean area. *Int J Cancer* 81(3):330–4
73. Saito M (2010) Immunogenetics and the Pathological Mechanisms of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1- (HTLV-1)-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP). *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2010:478461. Epub 2010 Feb 10
74. Salemi M, Van Dooren S, Audenaert E, et al (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(2):277–87
75. Seiki M, Hattori S, Hirayama Y, Yoshida M (1983) Human adult T-cell leukemia virus: complete nucleotide sequence of the provirus genome integrated in leukemia cell DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 80(12):3618–22
76. Shimoyama M (1991) Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984–1987). *Br J Haematol* 79(3):428–37
77. Slattery JP, 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(6):525–40
78. Sonoda S, Li HC, Cartier L, et al (2000) Ancient HTLV type 1 provirus DNA of Andean mummy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 16(16):1753–6
79. Stewart DM, Ramanathan R, Mahanty S, et al (2011) Disseminated *Strongyloides stercoralis* Infection in HTLV-1-Associated Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. *Acta Haematol* 126(6):63–7
80. Takahashi T, Takase H, Urano T, et al (2000) Clinical features of human T-lymphotropic virus type 1 uveitis: a long-term follow-up. *Ocul Immunol Inflamm* 8(4):235–41
81. Takatsuki K, Matsuoka M, Yamaguchi K (1996) Adult T-cell leukemia in Japan. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 13(Suppl 1):S15–S9
82. Thorstenson R, Albert J, Andersson S (2002) Strategies for diagnosis of HTLV-I and -II. *Transfusion* 42(6):780–91
83. Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, et al (2009) Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* 27(3):453–9. Epub 2008 Dec 8.
84. Tullius Silva M, de Melo Espindola O, Bezerra Leite AC, Araújo A (2009) Neurological aspects of HIV/human T lymphotropic virus coinfection. *AIDS Rev* 11(2):71–8
85. Ureta-Vidal A, Angelin-Duclos C, Tortevoye P, et al (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(6):832–6
86. Van Dooren S, Gotuzzo E, Salemi M, et al (1998) Evidence for a post-Columbian introduction of human T-cell lymphotropic virus (type I) (corrected) in Latin America. *J Gen Virol* 79(Pt 11):2695–708
87. Varma M, Rudolph DL, Knuchel M, et al (1995) Enhanced specificity of truncated transmembrane protein for serologic confirmation of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2 infections by Western blot (immunoblot) assay containing recombinant envelope glycoproteins. *J Clin Microbiol* 33(12):3239–44
88. Verdonck K, González E, Van Dooren S, et al (2007) Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis* 7(4):266–81
89. Vine AM, Witkover AD, Lloyd AL, et al (2002) Polygenic control of human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) provirus load and the risk of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis* 186(7):932–9. Epub 2002 Sep 13

90. Wattel E, Vartanian JP, Pannetier C, Wain-Hobson S (1995) Clonal expansion of Human T-cell leukemia virus type I-infected cells in asymptomatic and symptomatic carriers without malignancy. *J Virol* 69(5):2863–8
91. Wolfe ND, Heneine W, Carr JK, et al (2005) Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(22):7994–9. Epub 2005 May 23
92. Yamaguchi K (1994) Human T-lymphotropic virus type I in Japan. *Lancet* 343(8891):213–6
93. Yamaguchi K, Watanabe T (2002) Human T lymphotropic virus type-I and adult T-cell leukemia in Japan. *Int J Hematol* 76(Suppl 2):240–5
94. Yasunaga J, Matsuoka M (2007) Human T-cell leukemia virus type I induces adult T-cell leukemia: from clinical aspects to molecular mechanisms. *Cancer Control* 14(2):133–40
95. 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(6):2031–5