

HTLV-1 : DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE MOLÉCULAIRE AUX MALADIES

C. PASQUIER

Med Trop 2004; 64 : 511-516

RÉSUMÉ • Le HTLV (Human T Lymphotropic Virus) est un rétrovirus étonnant par maints aspects. Malgré des modes de transmission classiques pour un rétrovirus, comme le sang, le sexe et la transmission verticale, la prévalence de son infection est hautement hétérogène dans les populations humaines. Contrairement au VIH, son génome est peu variable mais trouve également ses origines chez les singes de l'ancien monde. Ce virus provoque des maladies sévères mais uniquement chez certains sujets infectés. Les facteurs déterminant le développement de la Leucémie T aiguë de l'adulte (ATL) et de la paraparésie spastique tropicale (TSP) sont complexes et leurs traitements décevants.

MOTS-CLÉS • Rétrovirus - TSP/HAM - ATL - Origine.

HUMAN T LYMPHOTROPIC VIRUS: FROM MOLECULAR EPIDEMIOLOGY TO DISEASE

ABSTRACT • Human T lymphotropic virus (HTLV) is a retrovirus presenting several novel features. Although the dominant modes of transmission are conventional, i.e., blood-borne, sexual and mother-to-child, HTLV, the distribution of HTLV infection is highly variable within human populations. Unlike HIV, the genome of HTLV shows low variability but, like HIV, HTLV originates from old world monkeys and apes. Although the virus can induce severe diseases, this course is observed in only a small number of infected people. Determinant factors for development of adult T cell leukemia (ATL) and tropical spastic paraparesis (TSP) are complex and treatment outcomes have been disappointing.

KEY WORDS • Rétrovirus - TSP/HAM - ATL - Origin.

Les retroviridae sont une famille de virus infectant les animaux et l'homme. Tous doivent durant leur réplication intégrer leur génome à celui de leur hôte. L'être humain peut être infecté par des rétrovirus de 3 genres : les lentivirus avec les virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et 2), les deltaretrovirus avec les HTLV (Human T-Cell Lymphotropic Virus) et enfin les Spumavirus. Actuellement, seuls les deux premiers genres contiennent des virus identifiés comme pathogènes pour l'homme. Le syndrome d'immunodéficience acquis dû aux virus VIH-1 et 2 est bien connu. Les maladies provoquées par les HTLV sont plus rares et beaucoup moins médiatisées. Il s'agit essentiellement de la leucémie T aiguë de l'adulte (ATL) et de la paraparésie spastique tropicale (TSP/HAM).

DÉCOUVERTE

Le virus HTLV-1 est le premier rétrovirus exogène identifié chez l'homme. Il a été isolé en 1980 par l'équipe de Robert Gallo aux Etats-Unis chez un patient présentant un

lymphome T cutané (1). Quelques années plus tard un virus, baptisé initialement ATLTV, a été caractérisé par une équipe japonaise chez un patient atteint d'une leucémie T aiguë (2) et s'est révélé identique au HTLV-1. Ce n'est qu'en 1985, qu'HTLV-1 fut associé à l'apparition de troubles neurologiques à type de myélopathie chronique et dénommés paraparésie spastique tropicale (TSP) ou «HTLV-1 associated myelopathy» (HAM) (3).

Un virus proche, HTLV-2, a été isolé en 1982 chez un patient présentant une leucémie à tricholeucocytes (4). La prévalence chez l'homme de ce dernier est globalement faible. Il infecte essentiellement des toxicomanes, certaines populations amérindiennes et pygmées. L'implication en pathologie humaine du HTLV-2 est discutée.

D'autres rétrovirus ont été initialement rattachés aux HTLV, en particulier le HIV-1 baptisé HTLV-3 par R. Gallo. Parmi les virus animaux qui appartiennent au même genre viral, il faut noter le STLV (virus simien) et le BLV (virus bovin).

LE VIRUS

Comme l'ensemble des retroviridae, il s'agit d'un virus enveloppé de taille moyenne (100 nm). L'enveloppe virale porte sur protéine transmembranaire (gp21) et une protéine de surface (gp46). Elle est renforcée sur sa face interne par une matrice protéique et contient enfin la nucléocapside

• Travail de la Faculté des sciences pharmaceutiques de Toulouse (C.P., Professeur des universités et Praticien hospitalier en virologie), France.

• Correspondance : C. PASQUIER, Laboratoire de virologie, Hôpital Purpan, TSA40031, 31059 Toulouse, France • Fax : +33 (0) 5 61 77 25 42 •

• Courriel : pasquier.c@chu-toulouse.fr •

• Article sollicité.

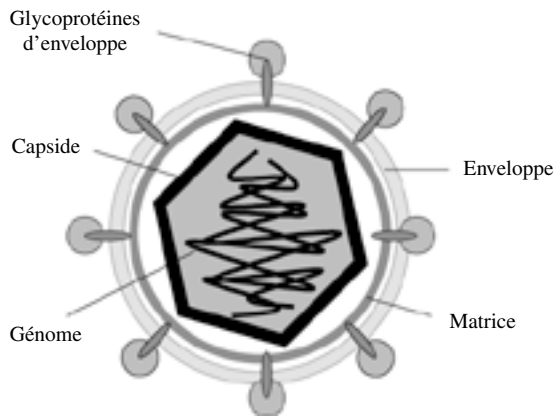


Figure 1 - Structure schématique du HTLV-1 avec ses principaux constituants.

(Fig. 1). Cette dernière renferme diverses protéines, dont une transcriptase inverse, et le génome viral (Fig. 2). Il s'agit d'un ARN simple brin d'environ 9000 nucléotides présent sous forme de 2 copies. Ce génome rétrotranscrit en ADN double brin est intégré au génome des cellules hôtes. Encadré par des séquences répétées terminales (LTR), le génome viral possède les 3 gènes habituellement retrouvés chez les rétrovirus : gag, pol et env ainsi qu'un gène pX impliqué dans le pouvoir transformant du virus. Le gène gag code les protéines de structure interne au virion : p24 (capside), p19 (matrice), p15 (nucléocapside). Le gène env code les protéines de structure externe : gp21 (transmembranaire) et gp46 (surface). Le gène pol code la protéase virale (PR), la transcriptase inverse (RT) et l'intégrase (IN). Enfin, le gène pX code 2 protéines de régulation : Tax et Rex et 3 petites protéines de fonctions mal définies (5). Contrairement à certains rétrovirus (certains anciens oncoviridae), HTLV ne possède pas d'oncogène (v-onc) et n'est donc pas systématiquement responsable de processus tumoral malin.

CYCLE VIRAL

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* (6). De nombreux autres types cellulaires sont permissifs *in vitro*. Le cycle de réplication est très voisin de celui du VIH. Brevement, 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. Cette intégration est aléatoire; elle peut donc s'effectuer à proximité d'un oncogène cellulaire (c-onc), perturber la régulation de son expression et théoriquement être impliquée dans la genèse d'un cancer. 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 autres, la production de la protéine Tax favorisant ainsi une faible production virale et une latence. La protéine Tax est un transactivateur agissant sur la transcription virale mais également sur la transcription de nombreux gènes cellulaires (7). Sont en particulier concernés les gènes codant des protéines impliquées dans la régulation du cycle cellulaire (p53,...), l'inhibition de l'apoptose (NF-kB), la prolifération et l'activation cellulaire (cytokines, récepteurs de cytokines, ...). Ainsi le virus se multiplie principalement par l'expansion clonale des cellules infectées et non pas la production de particules virales. Il peut également être transféré d'une cellule infectée à une autre par contact (8). La protéine Tax contribue ainsi directement à la transformation des cellules infectées et au développement de l'ATL.

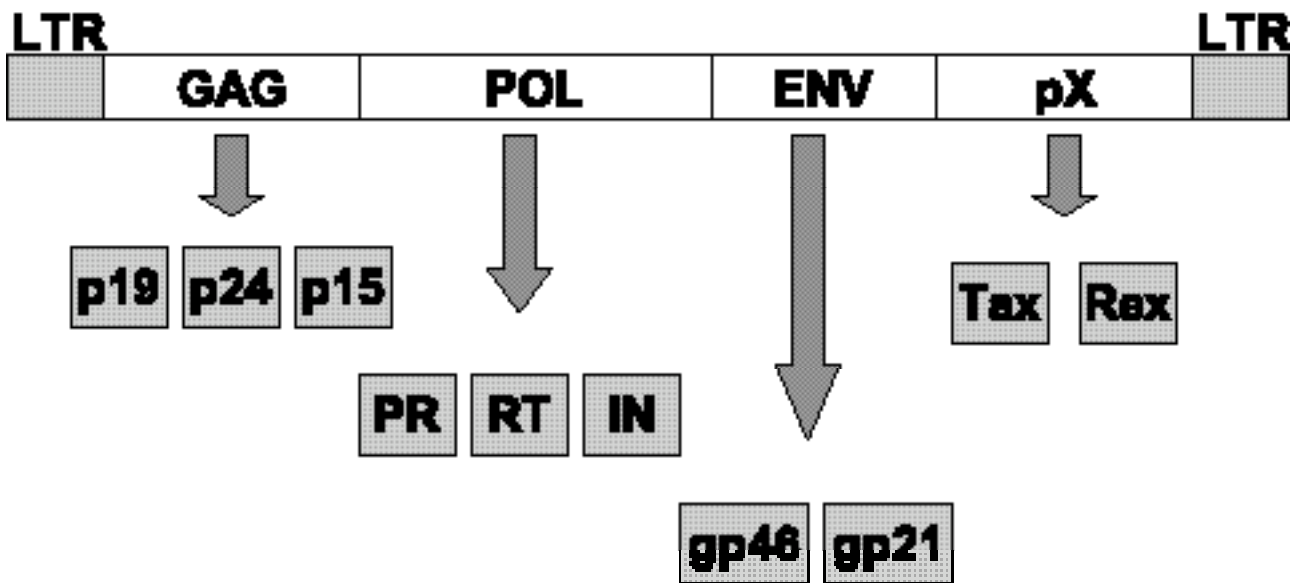


Figure 2 - Organisation génomique du HTLV-1 et origines des principales protéines virales matures.

EPIDÉMIOLOGIE

L'infectiosité du HTLV est faible et doit être mise en rapport avec le faible niveau des charges virales plasmatiques observées. Les contaminations s'effectuent essentiellement par le biais des cellules infectées. Les transmissions de ce virus peuvent survenir par voie sanguine, voie sexuelle et de la mère à l'enfant. Depuis l'instauration du dépistage systématique en 1991 en France puis celle de la déleucocytation des dons de sang en 1998, la transmission par voie sanguine s'effectue principalement lors de la pratique de la toxicomanie intra-veineuse. La transmission sexuelle est plus importante dans le sens homme-femme et est associée à la TSP/HAM. La transmission mère-enfant survient très majoritairement lors de l'allaitement maternel et serait plutôt associée à une évolution vers une ATL (9). Ce taux de transmission verticale est de 15 à 20 % et est favorisé par un allaitement prolongé.

La distribution de l'infection à HTLV-1 est très hétérogène à l'échelle mondiale mais également au niveau des populations (10). Entre 15 et 25 millions d'individus seraient infectés. Les principales régions de forte prévalence d'infection à HTLV sont le Japon, en particulier le Sud-Ouest (1 à 35 %), les Caraïbes (2-6%), 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 (CDC, MMWR 1988). En France métropolitaine, la séroprévalence est faible et évaluée à moins de 0,003 %. Aux Antilles françaises et en Guyane, elle est de 2 à 3 % (11, 12).

La prévalence est très différente selon les ethnies, croît avec l'âge et est plus élevée chez les femmes. Ceci pourrait être lié à un effet cohorte et à la forte transmissibilité sexuelle orientée préférentiellement dans le sens homme-femme.

VARIABILITÉ ET ORIGINES DU HTLV

Le HTLV-1 se caractérise par une variabilité génétique beaucoup plus faible comparée à celle du VIH-1 justement réputé hypervariable. En effet, la divergence génétique au sein des HTLV est inférieure à 3 % pour les régions les plus variables du génome viral. 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. En effet, lors de la première stratégie de réplication, ce sont les enzymes cellulaires qui répliquent le génome viral. Celles-ci sont beaucoup plus fidèles, environ 1 million de fois plus, que la transcriptase inverse virale utilisée lors des cycles réplicatifs. Les erreurs générées sont ainsi très faibles lors de la multiplication du HTLV.

Actuellement aucune caractéristique génétique ne permet de différencier ni les isolats de HTLV-1 impliqués dans une pathologie des « non pathogènes », ni ceux responsables des formes neurotropes de la TSP des formes responsables de l'ATL.

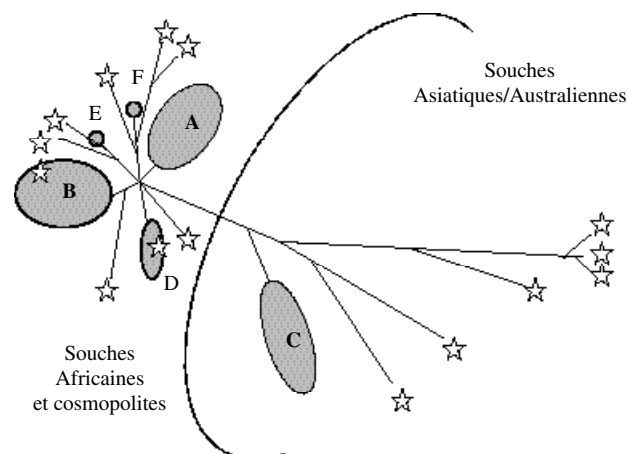


Figure 3 - Distribution phylogénétique schématique des isolats de HTLV-1 et de STLV-1. Les localisations des isolats simiens sont représentées par des étoiles et les celles des isolats humains par des cercles. Les sous-types (A à F) sont indiqués pour les HTLV-1.

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 (13) et semblent diverger progressivement depuis plus de 5000 ans (14) (Fig. 3).

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. À partir de foyers humains isolés, 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 au XVI^e siècle (15). L'étude des séquences virales HTLV-1 des populations amérindiennes actuelles (16, 17) et passées (momies) (18) ne permet pas de confirmer définitivement cette hypothèse. Au Japon, les HTLV-1 cosmopolites peuvent être différenciés des isolats japonais, ceci malgré la faible divergence génétique au sein du sous-type A (19). Les HTLV-1 dits transcontinentaux proviendraient d'Afrique par l'intermédiaire des commerçants portugais au XVII^e siècle. La souche japonaise serait plus ancienne (20).

Le sous-type B est retrouvé en Afrique centrale (Zaïre, 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 des Pygmées. Les sous-types E et F regroupent quelques isolats d'Afrique Centrale.

L'équivalent simien du HTLV-1, le STLV-1 a été retrouvé chez les singes de l'ancien monde et peut être responsable de maladies similaires aux ATL (21). Curieusement les singes du nouveau-monde et les lémuriens semblent indemnes d'infection par le STLV-1. Les STLV-1 du chimpanzé, du gorille et du singe vert sont très proches génétiquement des HTLV-1 africains de sous-type B (22-24). Des STLV-1 isolés du mandrill sont eux très proches des HTLV-1 de sous-type D (25) et F (26). Les équivalents simiens des

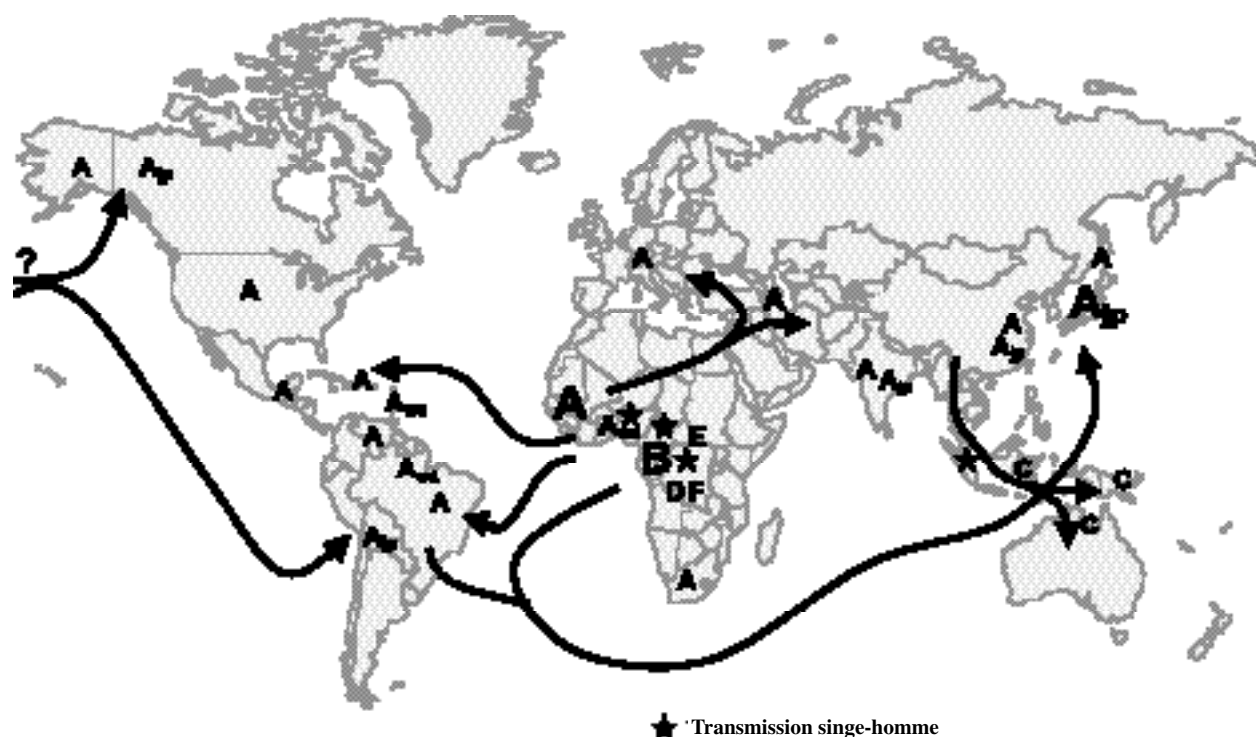


Figure 4 - Carte représentant la distribution mondiale des sous-types de HTLV-1, les probables sites de transmission singe-homme et les mouvements de population impliqués dans la distribution actuelle du virus.

sous-types A et C humains restent à identifier. Du fait de l'absence actuelle de singe en Océanie, des mouvements de population pourraient expliquer la prévalence du HTLV-1 dans cette zone du globe. Cette forte homologie entre l'ensemble de ces virus, maintenant baptisés PTLV («Primate T-cell Lymphotropic virus»), est en faveur d'une transmission singe-homme (Fig. 4). Celle-ci est probablement liée aux activités de chasse, de capture, de préparation et de consommation de viande de singe.

PHYSIOPATHOLOGIE

Malgré les propriétés transformantes du HTLV-1, liées essentiellement à la protéine Tax, la très grande majorité des sujets infectés par HTLV-1 reste curieusement asymptomatique (27). Le HTLV-1 est capable d'induire 2 maladies (10, 28) : la leucémie aiguë T de l'adulte (ATL) et la paraparésie spastique tropicale (TSP/HAM).

L'ATL est une prolifération de lymphocytes T matures activés porteurs des marqueurs CD4 et CD25 (29, 30). Ces cellules sont caractérisées par une intégration monoclonale du provirus HTLV-1. Ces génomes viraux sont souvent incomplets (31). Le plus souvent, il s'agit d'une forme très agressive de lymphoprolifération avec lymphadénopathie généralisée, envahissement viscéral, lésions cutanées (mycosis fongoïde, syndrome de Sézary, ...) ou osseuses ; l'ensemble est associé à une leucémie constituée de lym-

phocytes T. Ces cellules ont des noyaux multilobés d'où leur nom de «flower cells». Des formes atypiques d'évolution plus lente ou des tableaux cliniques incomplets (forme lymphomateuse, ...) existent. L'ATL atteint les adultes avec un pic d'incidence entre 50-69 ans, majoritairement les hommes (1,4/1). L'incubation est très longue (jusqu'à 60 ans). Elle surviendrait chez 2 à 4% des sujets infectés par HTLV-1. Le pronostic est sombre avec une évolution fatale en 1 an en moyenne. L'incidence de l'ATL au sud-ouest du Japon est de 800 cas pour $1,2 \times 10^6$ sujets infectés (32). L'ATL surviendrait lorsque, suite à des altérations du génome de l'hôte, les clones de lymphocytes T CD4+ infectés ne sont plus contrôlés par la réponse immunitaire T cytotoxique (30). Des essais de chimiothérapies associées à des antiviraux et / ou de l'immunothérapie sont en cours sans résultats très probants (33).

La TSP/HAM associe des troubles moteurs progressifs (paraplégie spastique, incontinence, impuissance, ...), sans troubles sensitifs, sans poussées ni rémissions pouvant conduire à un état grabataire et au décès (29). Elle atteint essentiellement les adultes, avec un pic d'incidence à 43 ans au Japon (34), majoritairement des femmes (2,9/1) et surviendrait chez moins de 1 % des sujets infectés par HTLV-1. Elle se déclare rapidement, en moins de 3 ans, après contamination par transfusion sanguine (35). Le génome proviral est présent chez 5 à 30 % des lymphocytes T CD4+ circulants avec une activité transcriptionnelle rare. Il a été décrit des provirus HTLV-1 défectifs chez des

patients atteints de TSP séronégatifs pour le HTLV (36); dans ces cas, le gène tax était détecté. De rares «flower cells» peuvent être mises en évidence chez 50% des patients (34). Une sécrétion d'anticorps spécifiques est parfois présente dans le LCR (37). Des essais d'association d'immunomodulateurs, corticothérapie et antiviraux ont permis de stabiliser temporairement les lésions dans certains cas (38).

D'autres maladies sont associées à l'infection par le HTLV-1, mais l'implication réelle de ce dernier reste à préciser. Parmi elles, on peut citer des dermatites infectieuses chez les enfants infectés, des uvéites, des myosites, des polymyosites, des arthropathies inflammatoires... Les liens de causalité entre l'infection à HTLV et ces maladies restent à définir plus précisément. La génétique de l'hôte infecté semble importante avec au premier rang celui déterminé par le polymorphisme des Complexes majeurs d'histocompatibilité de classe I et II (8, 39-41).

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le diagnostic biologique d'une infection à HTLV-1 repose sur la réalisation initiale d'un test de dépistage des anticorps anti-HTLV-1 et 2. Les tests sont enregistrés auprès de l'AFSSAPS. Les performances des tests disponibles actuellement sont très bonnes et les tests reposent essentiellement sur des techniques Elisa. Le dépistage est systématique pour les dons de sang depuis 1991, mais aussi conseillé pour les femmes enceintes originaires de pays d'endémie et chez les toxicomanes.

Un dépistage positif ou douteux devra être confirmé par un second test : des Western-blots permettent de confirmer la spécificité des anticorps détectés et de discriminer une infection par le HTLV-1 du HTLV-2. Un certain nombre de Western-blots reste indéterminé et ne permet pas de confirmer ou d'exclure une infection. Un sujet porteur d'anticorps est infecté à vie, il n'y a pas de guérison spontanée comme pour toutes les infections à rétrovirus.

La détection du génome proviral est une technique très sensible et spécifique. Elle est réalisée par PCR sur les cellules mononucléées du sang périphérique. Elle confirme l'infection si elle est positive et discrimine HTLV-1 et 2. Elle peut permettre la quantification de l'ADN proviral et de déterminer ainsi la charge virale qui serait un marqueur pronostic (42, 43). Sa réalisation sur le LCR est peu sensible du fait du faible nombre de cellules présentes. La recherche de l'ARN génomique viral dans le plasma présente peu d'intérêt du fait de la très faible quantité de particules virales libres liée au mode de réplication du virus. Par contre la quantification des ARNm tax pourrait être un marqueur pronostic intéressant dans la TSP/HAM (44).

La culture du HTLV-1 n'est pas utilisée en diagnostic de routine du fait de sa lourdeur, du délai de rendu de résultat et de son manque de sensibilité.

VACCIN ET PRÉVENTION

La prévention de l'infection à HTLV repose comme pour le HIV par la protection des rapports sexuels, le dépistage systématique des dons de sang et d'organes, le dépistage des populations à risque, la contre-indication à l'allaitement. 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 (45, 46) permis de prouver leur efficacité. Des vaccins proches de ceux développés pour d'autres rétrovirus comme le Feline Leukemia virus (FeLV) servent de modèles d'étude (47), mais les résultats cliniques tardent à venir (48).

CONCLUSION

Du fait de sa stabilité génétique et de ses modes de transmission, le HTLV est un virus étroitement associé à l'évolution des populations humaines et à leur migration. L'étude de son épidémiologie moléculaire est ainsi riche d'enseignement sur l'Homme. Il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'un agent responsable de maladies sévères et fatales, l'ATL et la TSP/HAM, à la physiopathologie complexe et pour l'instant très partiellement élucidée. Son intrication avec le métabolisme cellulaire est très probablement impliquée dans la genèse d'autres maladies en particulier inflammatoires et auto-immunes. Il n'existe pas de traitement spécifique de l'infection à HTLV et la prise en charge des maladies qu'il provoque est pour l'instant décevante. Reste la prévention qui a montré son efficacité et l'espoir d'un vaccin préventif.

RÉFÉRENCES

- 1 - POIESZ BJ, RUSCETTI FW, GAZDAR AF *et Coll* - 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* 1980; **77** : 7415-7419.
- 2 - YOSHIDA M, MIYOSHI I, HINUMA Y - Isolation and characterization of retroviruses from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; **79** : 2031-2035.
- 3 - GESSAIN A, BARIN F, VERNANT JC *et Coll* - Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985; **2** : 407-410.
- 4 - KALYA NARAMAN VS, SARNGADHARAN MG, ROBERT-GUROFF M *et Coll* - A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science* 1982; **218** : 571-573.
- 5 - ALBRECHT B, LAIRMORE MD - Critical role of human T-lymphotropic virus type 1 accessory proteins in viral replication and pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev* 2002; **66** : 396-406.
- 6 - NAGAI M, BRENNAN MB, SAKAI JA *et Coll* - CD8(+) T cells are an *in vivo* reservoir for human T-cell lymphotropic virus type I. *Blood* 2001; **98** : 1858-1861.
- 7 - GATZA ML, WATT JC, MARRIOTT SJ - Cellular transformation by the HTLV-I Tax protein, a jack-of-all-trades. *Oncogene* 2003; **22** : 5141-5149.

- 8 - BANGHAM CR - The immune control and cell-to-cell spread of human T-lymphotropic virus type I. *J Gen Virol* 2003; **84** : 3177-3189.
- 9 - FUJINO T, NAGATA Y - HTLV-I transmission from mother to child. *J Reprod Immunol* 2000; **47** : 197-206.
- 10 - MANNS A, HISADA M, LA GRENADE L - Human T-lymphotropic virus type I infection. *Lancet* 1999; **353** : 1951-1958.
- 11 - ROUET F, FOUCHER C, RABIER M *et Coll* - Human T-lymphotropic virus type I among blood donors from Guadeloupe: donation, demographic, and biologic characteristics. *Transfusion* 1999; **39** : 639-644.
- 12 - PLANCOULAIN S, BUIGUES RP, MURPHY EL *et Coll* - 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** : 331-336.
- 13 - VIDAL AU, GESSAIN A, YOSHIDA M *et Coll* - Phylogenetic classification of human T cell leukaemia/lymphoma virus type I genotypes in five major molecular and geographical subtypes. *J Gen Virol* 1994; **75** : 3655-3666.
- 14 - VAN DOOREN S, SALEMI M, VANDAMME AM - Dating the origin of the African human T-cell lymphotropic virus type-i (HTLV-I) subtypes. *Mol Biol Evol* 2001; **18** : 661-671.
- 15 - VAN DOOREN S, GOTUZZO E, SALEMI M *et Coll* - Evidence for a post-Columbian introduction of human T-cell lymphotropic virus in Latin America. *J Gen Virol* 1998; **79** : 2695-2708.
- 16 - BALCAZAR N, SANCHEZ GI, GARCIA-VALLEJO F - Sequence and phylogenetic analysis of human T cell lymphotropic virus type I from Tumaco, Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003; **98** : 641-648.
- 17 - RAMIREZ E, CARTIER L, VILLOTA C, FERNANDEZ J - Genetic characterization and phylogeny of human T-cell lymphotropic virus type I from Chile. *Virus Res* 2002; **84** : 135-149.
- 18 - LI HC, FUJIYOSHI T, LOU H *et Coll* - The presence of ancient human T-cell lymphotropic virus type I provirus DNA in an Andean mummy. *Nat Med* 1999; **5** : 1428-1432.
- 19 - YAMASHITA M, ISHIDA T, OHKURA S *et Coll* - Phylogenetic characterization of a new HTLV type 1 from the Ainu in Japan. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001; **17** : 783-787.
- 20 - VIDAL AU, GESSAIN A, YOSHIDA M *et Coll* - 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** : 1557-1566.
- 21 - VANDAMME AM, SALEMI M, DESMYTER J - The simian origins of the pathogenic human T-cell lymphotropic virus type I. *Trends Microbiol* 1998; **6** : 477-483.
- 22 - MAHIEUX R, PECON-SLATTERY J, CHEN GM, GESSAIN A - Evolutionary inferences of novel simian T lymphotropic virus type 1 from wild-caught chacma (*Papio ursinus*) and olive baboons (*Papio anubis*). *Virology* 1998; **251** : 71-84.
- 23 - MEERTENS L, RIGOLET J, MAUCLERE P *et Coll* - Molecular and phylogenetic analyses of 16 novel simian T cell leukemia virus type 1 from Africa: close relationship of STLV-1 from *Allenopithecus nigroviridis* to HTLV-1 subtype B strains. *Virology* 2001; **287** : 275-285.
- 24 - NERRIENET E, MEERTENS L, KFUTWAH A *et Coll* - Simian T cell leukaemia virus type I subtype B in a wild-caught gorilla (*Gorilla gorilla gorilla*) and chimpanzee (*Pan troglodytes vellerosus*) from Cameroon. *J Gen Virol* 2004; **85** : 25-29.
- 25 - MAHIEUX R, CHAPPEY C, GEORGES-COURBOT MC *et Coll* - 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* 1998; **72** : 10316-10322.
- 26 - NERRIENET E, MEERTENS L, KFUTWAH A - Molecular epidemiology of simian T-lymphotropic virus (STLV) in wild-caught monkeys and apes from Cameroon: a new STLV-1, related to human T-lymphotropic virus subtype F, in a *Cercopithecus agilis*. *J Gen Virol* 2001; **82** : 2973-297.
- 27 - ARISAWA K, SODA M, ENDO S *et Coll* - Evaluation of adult T-cell leukemia/lymphoma incidence and its impact on non-Hodgkin lymphoma incidence in southwestern Japan. *Int J Cancer* 2000; **85** : 319-324.
- 28 - UCHIYAMA T - Human T cell leukemia virus type I (HTLV-I) and human diseases. *Annu Rev Immunol* 1997; **15** : 15-37.
- 29 - EDLICH RF, ARNETTE JA, WILLIAMS FM - Global epidemic of human T-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I). *J Emerg Med* 2000; **18** : 109-119.
- 30 - MATSUOKA M - Human T-cell leukemia virus type I and adult T-cell leukemia. *Oncogene* 2003; **22** : 5131-5140.
- 31 - KORBER B, OKAYAMA A, DONNELLY R *et Coll* - Polymerase chain reaction analysis of defective human T-cell leukemia virus type I proviral genomes in leukemic cells of patients with adult T-cell leukemia. *J Virol* 1991; **65** : 5471-5476.
- 32 - TAJIMA K, TOMINAGA S - Epidemiology of adult T-cell leukemia/lymphoma in Japan. *Curr Top Microbiol Immunol* 1985; **115** : 53-66.
- 33 - PAWSON R, MUFTI GJ, PAGLIUCA A - Management of adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Br J Haematol* 1998; **100** : 453-458.
- 34 - OSAME M, ARIMURA K, NAKAGAWA M *et Coll* - HTLV-I associated myelopathy (HAM): review and recent studies. *Leukemia* 1997; **11 Suppl 3** : 63-64.
- 35 - GOUT O, BAULAC M, GESSAIN A *et Coll* - Rapid development of myelopathy after HTLV-I infection acquired by transfusion during cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1990; **322** : 383-388.
- 36 - RAMIREZ E, FERNANDEZ J, CARTIER L *et Coll* - Defective human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) provirus in seronegative tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM) patients. *Virus Res* 2003; **91** : 231-239.
- 37 - GRIMALDI LM, ROOS RP, DEVARE SG *et Coll* - HTLV-I-associated myelopathy: oligoclonal immunoglobulin G bands contain anti-HTLV-I p24 antibody. *Ann Neurol* 1988; **24** : 727-731.
- 38 - MACHUCA A, RODES B, SORIANO V - The effect of antiretroviral therapy on HTLV infection. *Virus Res* 2001; **78** : 93-100.
- 39 - SONODA S, FUJIYOSHI T, YASHIKI S - Immunogenetics of HTLV-I/II and associated diseases. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; **13 Suppl 1** : 119-123.
- 40 - JEFFERY KJ, SIDDIQUI AA, BUNCE M *et Coll* - The influence of HLA class I alleles and heterozygosity on the outcome of human T cell lymphotropic virus type I infection. *J Immunol* 2000; **165** : 7278-7284.
- 41 - BANGHAM CR: Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): persistence and immune control. *Int J Hematol* 2003; **78** : 297-303.
- 42 - DEHEE A, CESAIRE R, DESIRE N *et Coll* - Quantitation of HTLV-I proviral load by a TaqMan real-time PCR assay. *J Virol Methods* 2002; **102** : 37-51.
- 43 - TOSSWILL JH, TAYLOR GP, CLEWLEY JP, WEBER JN - Quantification of proviral DNA load in human T-cell leukaemia virus type I infections. *J Virol Methods* 1998; **75** : 21-26.
- 44 - YAMANO Y, NAGAI M, BRENNAN M *et Coll* - Correlation of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) mRNA with proviral DNA load, virus-specific CD8(+) T cells, and disease severity in HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). *Blood* 2002; **99** : 88-94.
- 45 - HAKODA E, MACHIDA H, TANAKA Y *et Coll* - Vaccination of rabbits with recombinant vaccinia virus carrying the envelope gene of human T-cell lymphotropic virus type I. *Int J Cancer* 1995; **60** : 567-570.
- 46 - SHIDA H, TOCHIKURA T, SATO T *et Coll* - Effect of the recombinant vaccinia viruses that express HTLV-I envelope gene on HTLV-I infection. *Embo J* 1987; **6** : 3379-3384.
- 47 - COTTER SM - Feline leukemia virus: pathophysiology, prevention, and treatment. *Cancer Invest* 1992; **10** : 173-181.
- 48 - GALLO RC - Human retroviruses after 20 years: a perspective from the past and prospects for their future control. *Immunol Rev* 2002; **185** : 236-265.