

Épidémiologie, origine et diversité génétique du rétrovirus HTLV-1 et des rétrovirus simiens apparentés à STLV-1.

A. Gessain & R. Mahieux

Unité d'oncologie virale, Département du sida et des rétrovirus, Institut Pasteur, 28 rue du D' Roux, 75015 Paris. Tél : 0145688937, fax : 0140613465, E-mail : agessain@pasteur.fr

Manuscrit n° 2155/RIP4. 3e colloque du Réseau international des Instituts Pasteur et instituts associés. 14-15 octobre 1999, Institut Pasteur de Paris.

Summary: Epidemiology, origins and genetic diversity of HTLV-1 retrovirus and STLV-1 simian affiliated retroviruses.

Human T Cell leukemia/lymphoma virus type I, the first human oncogenic retrovirus, is the aetiological factor of Adult T cell leukemia (ATL), a CD4+ malignant lymphoproliferative disease and of a chronic neuromyelopathy, the tropical spastic paraparesis or HTLV-I associated myelopathy (TSP/HAM). HTLV-I, which infects from 15 to 25 million individuals world-wide, is highly endemic in certain areas such as south-western Japan, Central Africa, the Caribbean basin and some regions of South America, Melanesia and of the middle East (for example the Mashhad area of Iran). The three major modes of transmission for HTLV-I infection are perinatal, sexual and by blood transfusion. Recent molecular studies on HTLV-I have shown the existence of several molecular subtypes (genotypes). These are related to the geographical origin of the infected populations and not to the associated diseases. The virus has a very high genetic stability. Viral amplification via clonal expansion of infected cells, rather than by use of reverse transcription could explain this remarkable phenomenon which can be used as a molecular tool for gaining new insights into the origin, evolution and modes of dissemination of HTLV-I. Analyses of HTLV-I and STLV-I (the simian counterpart) viral strains from throughout the world suggest that four events are responsible for this pattern of dissemination: 1) the transmission in the wild of STLV-I between simian species, 2) the transmission of STLV-I to humans as exemplified by the high percentage of identity between STLV-I strains from chimpanzees or from mandrills with some HTLV-I strains present in inhabitants of Central Africa, 3) persistence of HTLV-I over a long period of time (by sexual and perinatal transmissions) in remote populations, as seen in the Australo-Melanesian region and 4) a global distribution of HTLV-I via large scale human migrations, e. g., the slave trade from Africa to the New World.

Résumé :

L'HTLV-1 (Human T-Cell Leukemia/Lymphoma Virus type I), premier rétrovirus oncogène découvert chez l'homme, est l'agent étiologique d'une lymphoprolifération maligne de très sombre pronostic, la leucémie/lymphome T de l'adulte (ATL), et d'une neuromyéopathie chronique invalidante, la paraparésie spastique tropicale ou myéopathie associée à l'HTLV-1 (TSP/HAM). L'HTLV-1 n'est pas un virus ubiquitaire. L'on estime qu'il infecte 15 à 25 millions de sujets, avec des zones d'endémie élevée : sud du Japon, Afrique intertropicale, région caraïbe et ses alentours en Amérique centrale et du Sud, et certaines régions du Moyen-Orient et de Mélanésie. Dans ces zones, de 0,5 à 50 % des sujets selon le sexe et l'âge possèdent des anticorps spécifiquement dirigés contre les antigènes viraux de l'HTLV-1. Le virus se transmet de la mère à l'enfant par l'allaitement prolongé, par contact sexuel surtout dans le sens homme-femme, et par voie sanguine, par transmission de cellules lymphoïdes infectées.

Les études d'épidémiologie moléculaire ont démontré l'existence de plusieurs sous-types moléculaires d'HTLV-1 ou génotypes, liés à l'origine géographique des populations infectées et non à la pathologie associée (leucémie versus neuromyéopathie). La très grande stabilité du génome de l'HTLV-1 est très probablement liée à l'expansion clonale des cellules infectées plutôt qu'à l'utilisation de la transcriptase inverse (RT). Cette faible variabilité est donc utilisée comme un outil moléculaire pour mieux comprendre l'origine, l'évolution et les voies de dissémination de ce rétrovirus. Ainsi, la distribution actuelle de l'HTLV-1 et de ses homologues simiens, les STLV-1, est la résultante d'au moins quatre événements: 1) transmission de STLV-1 entre différentes espèces de singes; 2) transmission de STLV-1 aux hommes; 3) persistance d'HTLV-1 dans des populations humaines isolées; 4) distribution globale et plus récente d'HTLV-1 (principalement du sous-type Cosmopolite) liée à des migrations de populations infectées par ce virus.

**HTLV-I
molecular epidemiology
interspecies transmission
STLV-I monkey**

**HTLV-I
épidémiologie moléculaire
transmission interspèces
STLV-I**

Introduction

Après avoir rappelé les principales caractéristiques virologiques et épidémiologiques des oncorétrovirus humains et simiens, HTLV-1 et STLV-1, nous ferons le point actuel

sur l'origine et la diversité génétique de ces virus. En particulier, nous essayerons de mieux comprendre quels sont les principaux événements virologiques (faible utilisation de la transcription inverse, faible taux de transmission inter-humaine), épidémiologiques et historiques (transmissions virales entre

certaines espèces de primates incluant l'homme, migrations anciennes et récentes de populations humaines et simiennes infectées...), qui se sont succédé dans le temps pour aboutir à la distribution géographique actuelle assez particulière de l'HTLV-1 dans la population humaine.

Nous ne développerons pas dans cette brève revue les données concernant l'HTLV-2 et les virus de singes apparentés de type STLV-pp et PTLV-L car, malgré quelques similitudes évidentes au niveau moléculaire et épidémiologique entre ces virus et le groupe des HTLV-1/STLV-1, il s'agit d'une thématique bien différente sur de nombreux points tels que, par exemple, la distribution géographique et ethnique, la pathologie associée et l'absence de transmissions interspécies récente évidente (13, 17, 47).

Aspects virologiques et moléculaires de l'HTLV-1

L'HTLV-1, premier onco-rétrovirus exogène découvert chez l'homme, a été isolé aux États-Unis en 1980, à partir d'une culture de lymphocytes T. Ces cellules provenaient du sang périphérique d'un patient ayant une hémato dermatie T (41). De façon indépendante, un virus identique fut isolé au Japon quelques mois plus tard dans une lignée T établie à partir du sang d'un patient ayant une leucémie/lymphome T de l'adulte (ATL) (66), lymphoprolifération maligne T associée à l'HTLV-1 décrite cliniquement dès 1977, dans le sud du Japon (49). Le virus japonais fut tout d'abord appelé ATLTV, puis il fut rapidement établi que ATLTV et HTLV-1 ne correspondaient qu'à un seul et même virus et l'appellation HTLV-1 fut conservée. En 1985, l'infection par ce virus fut associée à une neuro-myélopathie chronique, dénommée paraparésie spastique tropicale ou HTLV-1 associated myelopathy (TSP/HAM) (11, 15).

Structure du virus

Le virion d'HTLV-1 (1), d'un diamètre de 80 à 110 nm, contient deux molécules d'ARN monocaténaire, identiques et associées à des protéines de nucléocapside (NC ou p15). L'ensemble est entouré de la capsid (CA ou p24) au sein de laquelle se trouvent aussi la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase. La matrice (MA ou p19) protège l'ensemble. Cette structure est, enfin, recouverte par l'enveloppe constituée d'une bicouche lipidique d'origine cellulaire qui contient les glycoprotéines virales (gp46 et gp21) résultant du clivage d'un pré-curseur commun (figure 1).

Organisation génomique

Le génome d'HTLV-1 (1, 23) (figure 1), comme les autres rétrovirus, possède les gènes *gag*, *pol* et *env* codant les protéines de structure du virus. Le gène codant *gag* est initialement transcrit puis traduit en un précurseur de 53 kDa (pr 53). Celui-ci est par la suite clivé en trois protéines: la protéine de capsid p24, la protéine de matrice p19 et la protéine de nucléocapsid p15. La protéase (Pr) est codée par un cadre ouvert de lecture situé "à cheval" sur le gène *gag* et sur celui de *pol*. Ce dernier code la transcriptase inverse et l'intégrase. Le gène *env* code deux protéines: gp21 (transmembranaire) et gp46 (surface). Ces deux protéines ont été analysées de façon extensive et l'on connaît désormais bien les domaines impliqués dans la maturation de l'enveloppe, dans sa fonction (régions de la gp46 nécessaires à la formation de syncytia par exemple) ainsi que ceux qui seront reconnus par les anticorps neutra-

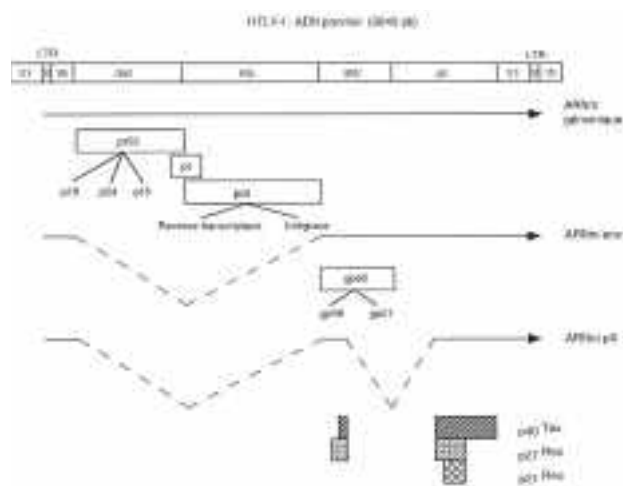
lisants (43). De plus, comme d'autres rétrovirus dits "complexes", HTLV-1 contient des cadres ouverts de lecture codant deux protéines régulatrices: Tax et Rex, traduites à partir d'un ARNm doublement épissé. C'est la région nommée pX, située dans la partie 3' du génome viral qui code ces 2 protéines (figure 1). Elle contient aussi les séquences codant trois autres protéines (p12, p13 et p30) dont les fonctions dans le cycle viral ou la pathogénèse restent à l'heure actuelle à définir (32, 34, 35, 65). Il est à noter que l'expression virale *in vivo* de l'HTLV-1 est très faible, même chez les patients ayant une charge provirale élevée, et ne peut être détectée que par des techniques très sensibles telles que l'hybridation *in situ* ou "la RT-PCR".

Tropisme, cycle viral

L'infection par l'HTLV-1 dépend de l'interaction entre la glycoprotéine virale d'enveloppe (gp46) et le récepteur localisé sur la surface de la cellule cible. Le récepteur de l'HTLV-1 n'a pas été identifié et, alors qu'*in vivo*, seuls les lymphocytes CD4+ semblent infectés, de nombreux types cellulaires sont infectables *in vitro* (1). Après l'internalisation par fusion des membranes virales et cellulaires qui suit la fixation de la gp46 sur le récepteur cellulaire, le génome viral est libéré de ses protéines capsidiques au niveau du cytoplasme cellulaire. Le mécanisme de la rétrotranscription qui suit n'a été que peu étudié pour l'HTLV-1 mais l'on suppose qu'il est similaire à celui d'autre rétrovirus. L'ARN viral est donc d'abord rétrotranscrit en ADN proviral dans le cytoplasme par la transcriptase inverse présente dans le virion. L'ADN proviral double brin, comprenant les LTR, va ensuite s'intégrer de façon stable dans l'ADN génomique de la cellule infectée. Cette intégration ne semble pas spécifique d'un locus donné mais de la composition en bases du génome au site d'intégration. Après la phase

Figure 1.

Organisation génétique du provirus HTLV-1 et des protéines de structure et de régulation.
Genetic organisation of HTLV-1 provirus and of the structural and regulatory proteins.



La région gag est initialement traduite en une protéine précurseur (pr 53) qui est par la suite clivée pour donner les 3 protéines matures de structure que sont la p19 (130 aa), la p24 (214 aa), et la p15 (185 aa). La protéase (pr) est codée par un cadre ouvert de lecture situé à cheval entre la partie 3' de la région gag et la partie 5' de la région pol. La région pol contient le cadre ouvert de lecture le plus grand de l'HTLV-1 qui code une protéine de 896 aa comprenant la transcriptase inverse et l'intégrase. La région env code une protéine glycosylée de 61 à 69 Kd selon la lignée étudiée. Ce précurseur est clivé en deux protéines, la gp46 de surface (312 aa) et la gp21 transmembranaire (176 aa). Trois principaux ARN messagers ont été identifiés pour le virus HTLV-1. Il existe un ARN complet qui est transcrit à partir de la jonction U3R dans le LTR 5' et dont la transcription s'achève à la jonction RU5 dans le LTR 3'. Le transcrite est utilisé pour la synthèse des produits de la région gag/pol et est aussi utilisé comme l'ARN génomique inclus dans le virion. Un ARNm subgénomique, dans lequel un intron est éliminé, est utilisé pour la génération du produit de la région env. Un second ARNm subgénomique dans lequel deux introns sont éliminés code les protéines régulatrices Tax et Rex.

d'intégration, la transcription des gènes viraux dépend de l'activation ou non des séquences régulatrices situées au niveau du LTR.

Implications de Tax et de Rex dans la pathogénèse virale

Ces deux protéines jouent un rôle clé dans le cycle viral. Tax active la transcription virale tandis que Rex agit au niveau post-transcriptionnel. La protéine Rex augmente l'export dans le cytoplasme des ARNm génomiques non ou mono-épissés. Ceci a pour résultat indirect d'inhiber l'expression des ARNm doublement épissés qui codent elle-même et Tax. La capacité de Rex à moduler l'expression de Tax pourrait donc permettre au virus d'établir une phase d'infection chronique avec peu d'expression (32, 34, 35, 65). De nombreux laboratoires ont cherché à comprendre quel était le rôle de Tax dans la prolifération cellulaire induite par HTLV-1 et par là même, dans la leucémogénèse (32, 34, 35, 65). À la différence de la plupart des autres oncornavirus, HTLV-1 ne contient pas d'oncogène. En revanche, à la fois *in vivo* et *in vitro*, HTLV-1 utilise le transactivateur viral Tax afin d'immortaliser puis de transformer les cellules T. La capacité de Tax à modifier l'expression de divers gènes cruciaux tant pour la survie que pour la prolifération de la cellule pourrait contribuer directement de façon ultime à sa transformation et au développement de l'ATL.

Variabilité génétique des HTLV-1

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 ATL. Le génome de ce prototype nommé ATK comporte 9046 paires de bases (46). Rapidement furent obtenus des isolats d'ATL des États-Unis et, dès 1988, des souches d'HTLV-1 isolées de cas de TSP/HAM. La comparaison de leurs séquences montrait une grande similarité par rapport à la souche prototype avec une variabilité allant de 0 à 3 % selon les gènes et l'origine de la souche. À ce jour, uniquement huit séquences complètes d'HTLV-1 ont été publiées, quatre originaires d'ATL, deux originaires de TSP/HAM et 2 de sujets infectés mais porteurs sains (13, 16, 17, 47, 55)

Existe-t-il des mutations spécifiques d'une pathologie donnée? 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 ne permirent pas de montrer de différences évidentes entre les souches de TSP/HAM et d'ATL. Par la suite, de nombreuses équipes, dont la nôtre, séquencèrent en partie de multiples isolats d'HTLV-1 (actuellement plus de 500 sont publiés), provenant de patients ayant des TSP/HAM, des ATL, ou simplement de sujets HTLV-1 séropositifs sains. À nouveau, aucune séquence spécifiquement associée à une pathologie donnée ne fut mise en évidence, du moins dans les gènes *env*, *tax*, *pol* et dans le LTR (4, 13, 16, 21, 25, 42). De plus, des études fonctionnelles *in vivo* (souris transgéniques) introduisant dans ces animaux des séquences originaires d'ATL *versus* TSP/HAM ne purent conclure à l'existence de différences phénotypiques. Il est donc peu probable qu'il existe des souches spécifiquement leucémogènes ou neurotropes d'HTLV-1.

Pourquoi l'HTLV-1 est-il si stable génétiquement?

Dès les premiers travaux d'épidémiologie moléculaire sur l'HTLV-1, il est apparu que la séquence de son génome était 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 ATL? 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 dotée d'une exceptionnelle fidélité, soit l'HTLV-1 utilise peu la transcription inverse pour se répliquer mais duplique préférentiellement son génome (provirus intégré) lors de la mitose en utilisant alors les ADN polymérasés cellulaires, ces enzymes faisant de l'ordre de 10^6 fois moins d'erreur que la RT. Cette théorie de l'expansion clonale des cellules infectées fut démontrée par E. WATTEL et S. WAIN-HOBSON en étudiant les sites d'intégration du provirus HTLV-1 chez des sujets infectés (2, 61). Il semble que ce mode d'expansion clonale soit utilisé par le virus à tous les stades cliniques de l'infection, sauf probablement pendant les phases initiales de la primo-infection. Cependant, malgré cette très grande stabilité génétique, il existe de façon évidente, comme nous le verrons plus loin, des variants moléculaires liés à l'origine géographique du virus.

Figure 2.

Distribution géographique simplifiée des principaux foyers d'endémie virale HTLV-1, et STLV-1.
Schematic geographic distribution of the principal viral endemic foci of HTLV-1 and STLV-1.



Des régions d'endémie d'HTLV-1 ont été décrites dans tous les continents, néanmoins les principaux foyers sont le Japon, l'Afrique inter-tropicale, la région caraïbe et ses alentours et le nord de l'Iran. Les STLV-1 sont présents dans de nombreuses espèces de singes, mais uniquement de l'ancien monde et non du nouveau monde.

Epidémiologie descriptive, répartition géographique

L'HTLV-1 n'est pas un virus ubiquitaire (figure 2) (8, 38). L'estimation est néanmoins de 15 à 25 millions de sujets

infectés dans le monde, avec des zones d'endémie élevée (>2% de séroprévalence dans la population adulte) telles que le sud du Japon, l'Afrique intertropicale, la région caraïbe et ses alentours en Amérique centrale et du Sud, certaines régions de Mélanésie et du Moyen-Orient (nord-est de l'Iran) (figure 2). Dans ces zones, de 0,5 à 50 % des sujets selon le sexe, l'âge et l'origine géographique possèdent des anticorps spécifiquement dirigés contre les antigènes viraux de l'HTLV-1. L'augmentation de la séroprévalence de l'HTLV-1 avec l'âge, surtout chez la femme après 30-40 ans, est caractéristique (50) et pourrait refléter principalement soit un effet cohorte, comme cela a été montré au Japon, soit une transmission plus efficace de l'homme vers la femme ou encore, mais cela semble moins probable, une réactivation virale d'une infection silencieuse sur le plan immunitaire survenant lors de l'immunodépression relative liée à l'âge.

L'existence de foyers localisés de forte endémie virale, par exemple les îles de Kyushu, Shikoku et Okinawa au Japon, certaines régions du Gabon et du Zaïre ou de Colombie et de Guyane française en Amérique du Sud, qui sont souvent situés près de zones d'endémie d'HTLV-1 plus faible, est une autre caractéristique majeure de l'infection par ce virus (8, 38, 40, 50). 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 dans un groupe particulier suivi de la persistance d'une forte transmission virale liée à des conditions environnementales ou socio-culturelles favorables, encore mal connues. En effet, les foyers de forte endémie d'HTLV-1 sont souvent constitués de groupes de populations ayant vécu de façon assez isolée durant de longues périodes. La très forte endémie d'HTLV-1 dans la population des Noirs Marrons du Surinam et de Guyane française en est un parfait exemple (40, 50, 51).

L'HTLV-1 se transmet relativement difficilement dans les populations humaines et nécessite avant tout des contacts répétés. D'une part, de la mère à l'enfant, principalement par un allaitement prolongé de plus de 6 mois, avec cependant un taux de transmission assez faible, de l'ordre de 10-20 % (51). D'autre part, ce virus se transmet par contact sexuel avec une transmission très préférentielle dans le sens homme-femme. Enfin, de façon plus récente dans la population humaine, l'HTLV-1 se transmet par voie sanguine lors de transfusion, par l'intermédiaire de cellules lymphoïdes infectées (10) ou chez les toxicomanes aux drogues intraveineuses. On estime qu'environ 2 à 6 % des sujets infectés par l'HTLV-1 développeront durant leur vie une maladie de type ATL ou TSP/HAM. L'incidence relative de ces pathologies sévères semble varier selon l'origine géographique des patients reflétant soit l'existence de facteurs génétiques de l'hôte, soit l'existence de cofacteurs socio-culturels ou environnementaux (8, 38).

La prévention de l'infection par l'HTLV-1 fait appel à: 1) l'arrêt de l'allaitement des enfants nés de mères HTLV-1 séropositives au Japon (difficulté/impossibilité en Afrique ou en Amérique centrale et du Sud); 2) l'utilisation de préservatifs et 3) le dépistage systématique des donneurs de sang (10). Cette dernière mesure est mise en pratique à ce jour au Japon, aux Etats-Unis, au Canada, en France, aux Pays Bas, au Danemark et dans certaines îles de la Caraïbe. Dans les départements français d'outre-mer (Martinique, Guadeloupe, Guyane), la séroprévalence d'HTLV-1 est de l'ordre de 0,5 à 1,5 % chez les donneurs de sang, contre environ 0,001 à 0,003 % en France métropolitaine. En France, le dépistage des infections par l'HTLV-1/2 est aussi obligatoire dans les lactariums et lors des dons d'organes. La mise au point d'un vaccin contre

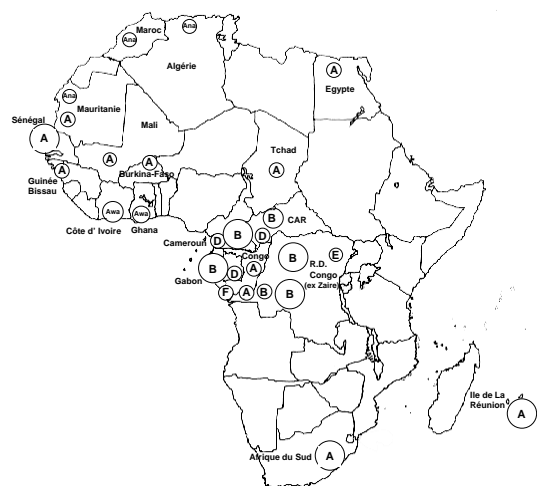
l'HTLV-1 (20), facilitée par la faible variabilité génétique et l'existence de modèles animaux, en particulier chez les primates, pourrait permettre de diminuer la transmission de cet oncovirulent et la prévention de maladies mortelles (ATL) ou débilitantes (TSP/HAM). Enfin, un important problème de santé publique pour les banques du sang, les dons d'organes et les greffes concerne la signification des sérologies dites indéterminées (30). Ces réactivités vues en Western-blot sont fréquentes lorsque l'on teste les sérums/plasmas provenant de certaines régions, surtout tropicales. Elles regroupent principalement des réponses sérologiques dirigées contre des antigènes de la région *gag*. Leur signification est mal connue; néanmoins dans la grande majorité des cas, elles ne semblent pas être le reflet d'une infection par un rétrovirus de type HTLV-1/2.

Épidémiologie moléculaire, existence de variants moléculaires géographiques

Dès 1985, MALIK *et al.* suggèrent, en comparant la souche HS35 (ATLV originaire d'un patient jamaïcain) avec les autres isolats connus, qu'il existait des homologies de séquences plus fortes entre des isolats originaires de la même zone géographique qu'entre des souches d'ATL ou de TSP/HAM provenant de différentes régions (29). Depuis 1990, de nombreux groupes ont étudié des virus de la plupart des grandes zones d'endémie d'HTLV-1. Il fut 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 (13, 16, 17, 25, 47, 55). Nous avons dès lors suggéré que la grande stabilité génomique de l'HTLV-1 pouvait être utilisée comme un marqueur moléculaire pour étudier la transmission virale *in vivo* et suivre les migrations de populations humaines infectées par ce virus (14). À ce jour,

Figure 3.

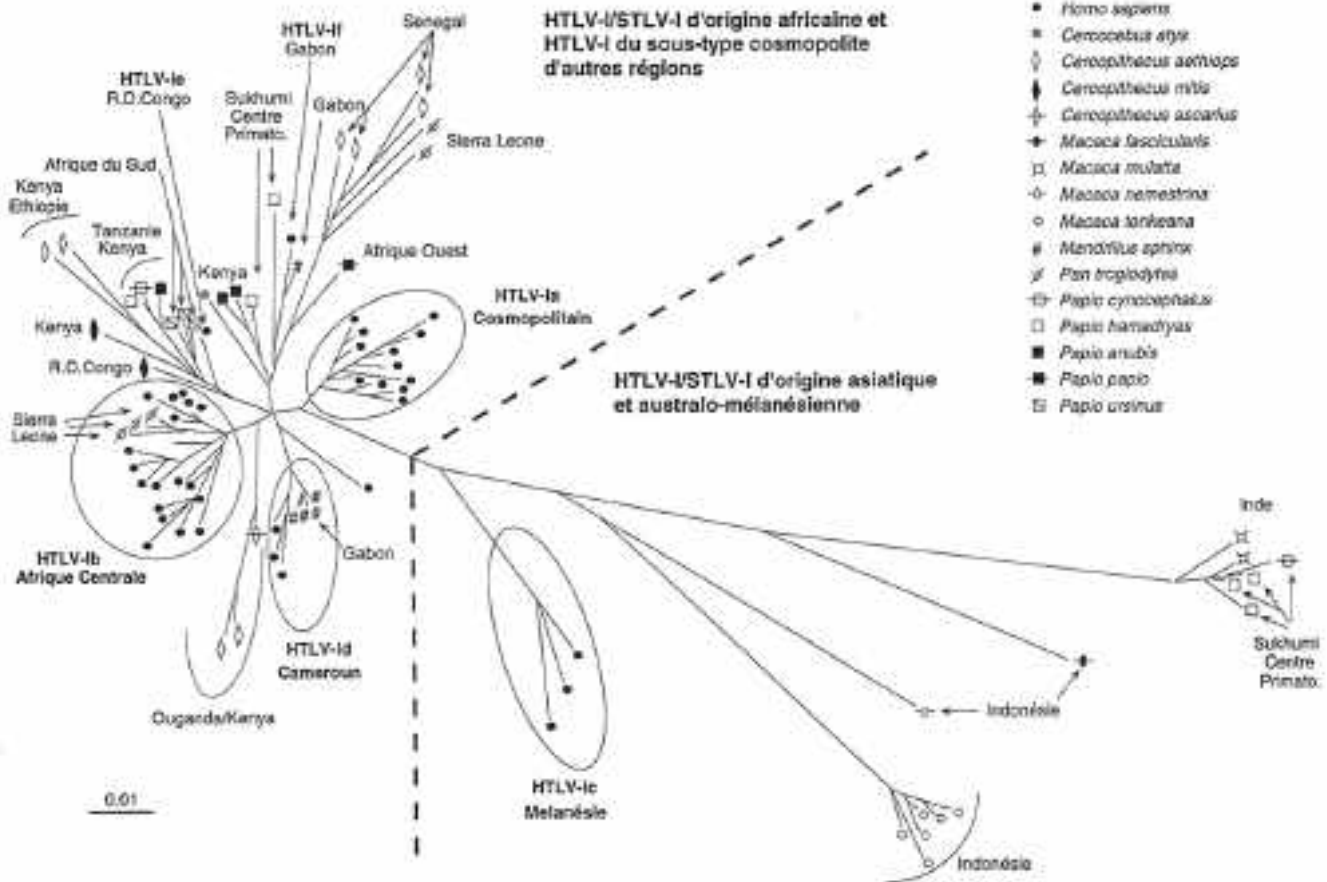
Distribution géographique en Afrique des principaux sous-types moléculaires de l'HTLV-1.
Map of Africa with the geographic distribution of the principal molecular sub-types of HTLV-1.



Le sous-type A appelé aussi Cosmopolite est le sous-type le plus disséminé dans le monde mais aussi le moins divergent. L'on peut néanmoins, grâce à l'analyse fine du LTR, décrire plusieurs variants moléculaires de ce sous-type Cosmopolite: A correspond au variant transcontinental, le plus fréquent; Ana correspond aux virus présents en Afrique du Nord et Awa à ceux d'Afrique de l'Ouest. Le sous-type B correspond au virus le plus répandu en Afrique Centrale, principale région d'endémie d'HTLV-1 en Afrique. Le sous-type D, de découverte plus récente, est plus rare et semble présent uniquement au Cameroun, en RCA et au Gabon, en particulier dans certaines populations de Pygmées. Enfin, récemment, 2 autres variants (E et F) ont été décrits, l'un au Gabon, l'autre en République démocratique du Congo. La taille des ronds est globalement proportionnelle au nombre de spécimens étudiés pour un sous-type donné.

Figure 4.

Arbre phylogénétique réalisé à partir de séquences de 522 paires de bases de la gp21 de l'enveloppe de la plupart des HTLV-1 et STLV-1 disponibles.
Phylogenetic tree based on sequences of 522 pairs of gp21 bases of the envelope of most available HTLV-1 and STLV-1.



Méthode de "Maximum Likelihood", en utilisant comme "out-group" les séquences de l'HTLV-2 MO et du PTLV-L PH6969. La longueur des branches est proportionnelle à la distance évolutive entre les différentes souches virales (échelle —). L'évaluation statistique des différents agrégats moléculaires montre qu'un grand nombre est robuste et solidement défini (** = $p < 0,01$). Les quatre principaux agrégats d'HTLV-1 (sous-types) sont encerclés et définis en gras, l'origine géographique des souches de STLV-1 est précisée de même que l'origine de l'espèce de primates pour toutes les souches par des symboles. Adapté de VANDAMME et al., Trends in Microbiology, 6, 1998 (55).

quatre principaux génotypes viraux d'HTLV-1 ont été décrits (figure 3 et 4) (revue dans 9, 13, 16, 17, 47, 55).

Le sous-type A ou sous-type Cosmopolite

Il s'agit du premier sous-type décrit; la souche prototype ATK en fait partie. C'est aussi le sous-type moléculaire le plus dispersé géographiquement. Ce génotype est en effet 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 d'HTLV-1 tels que 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 groupes moléculaires supportés fortement par des analyses phylogénétiques et/ou par des mutations spécifiques. Ainsi, si l'on analyse le LTR, qui constitue la région du virus la plus étudiée, car la plus variante, au moins quatre principaux sous-groupes moléculaires existent. Ils correspondent souvent à des agrégats d'isolats ayant la même origine géographique (Afrique du Nord, Japon, Afrique de l'Ouest).

L'origine de l'HTLV-1 dans le continent américain et l'existence de deux groupes distincts de virus de sous-type Cosmopolite au Japon (Transcontinental et Japonais) ont suscité de nombreuses controverses et hypothèses (6, 9, 33, 52, 53, 54, 56, 57, 63).

Enfin, il reste difficile d'expliquer les faits suivants: 1) la présence de zones, parfois isolées, de forte endémie virale, pour le sous-type Cosmopolite d'HTLV-1, telles que la région de Mashad en Iran, les îles Sakhalin, certains groupes d'Amérindiens de Colombie britannique ou des Andes; 2) une dissémination récente de ce virus dans ces régions, à partir de populations d'origine africaine ainsi que 3) certains résultats d'analyse utilisant des modèles d'horloges moléculaires (55, 56). L'hypothèse d'une forte contre-sélection de virus variants pouvant expliquer la très grande conservation *in vivo* de ces virus offre une autre possibilité de recherche séduisante. Cela vient d'être proposé aussi pour l'HTLV-2 qui pose des problèmes similaires de variabilité (47).

Le sous-type B ou sous-type d'Afrique centrale

Le sous-type B (prototype EL) dont la séquence diverge de près de 3 % par rapport à la souche ATK dans le gène *env* fut initialement découvert en 1985, chez un patient d'origine zairoise ayant un ATL (42). Plusieurs équipes ont par la suite décrit d'autres isolats de sous-type B, principalement dans différentes régions de la République démocratique du Congo (RDC, ex- Zaïre). Récemment, après avoir étudié 36 nouveaux isolats d'HTLV-1 chez des habitants

d'Afrique centrale, nous avons pu démontrer l'existence d'une grande diversité de souches à l'intérieur de ce sous-type avec, encore une fois, des génotypes spécifiques de l'origine géographique des isolats (RDC, Gabon, Cameroun...) (26).

Le sous-type C ou sous-type Mélanésien

Ce sous-type fut décrit initialement chez des Mélanésiens vivant en Papouasie-Nouvelle-Guinée (PNG), et dans les îles Salomon (12, 18, 44, 64). De façon surprenante, la séquence de ces souches virales divergeait, dans la gp21, de près de 6 à 8 % par rapport à la souche ATK, prototype du sous-type Cosmopolite. De plus, les séquences du sous-type C de PNG différaient elles-mêmes de 3-4 % par rapport aux autres souches du sous-type C, mais isolées, des îles Salomon. Ceci démontrait l'existence d'une forte variabilité à l'intérieur même de ce sous-type. De façon intéressante, l'étude d'une souche provenant d'un habitant de l'île de Bellona (île de l'archipel des Salomon, mais dont le peuplement est d'origine polynésienne, donc beaucoup plus récent), montra qu'il s'agissait d'une souche de sous-type Cosmopolite et non du sous-type Mélanésien. Plus récemment, des souches du sous-type C furent aussi isolées et caractérisées chez des aborigènes australiens (64).

Le sous-type D ou sous-type d'Afrique centrale-Pygmées

Ce sous-type, récemment décrit par notre équipe (26) chez trois habitants de la partie Ouest de l'Afrique centrale (Cameroun, Gabon et République centrafricaine) dont deux Pygmées, semble représenter uniquement une faible part des souches virales d'HTLV-1 de ces régions par rapport au sous-type B plus fréquent (3, 26, 31, 37). Au niveau phylogénétique, ce sous-type occupe une position intermédiaire entre le sous-type B et le sous-type C.

Enfin plus récemment encore, deux nouvelles souches virales d'HTLV-1, distinctes des génotypes connus, ont été caractérisées chez des habitants d'Afrique centrale, vivant l'un au Gabon, et l'autre à l'est de la RDC (Pygmée Effé) (45). Ces nouveaux isolats humains, uniques pour le moment, pourraient être considérés comme les prototypes potentiels de nouveaux sous-type viraux (E et F).

L'équivalent simien du HTLV-1 : le STLV-1

Isolé dès 1982 au Japon (36), ce rétrovirus simien est fortement endémique dans de nombreuses espèces de singes de l'ancien monde (revue dans 5, 9, 19, 39, 48). En revanche, les singes du nouveau monde (Amériques) et les prosimiens (lémuriens...) 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 ATL (avec, en particulier, une intégration clonale de provirus HTLV-1 dans les cellules tumorales) ont été décrits chez des singes infectés par des STLV-1, (gorille, macaque, singe vert africain...), aucun cas de neuromyélopathie similaire à la TSP/HAM n'a été rapporté dans la littérature chez des singes infectés par le STLV-1 (48, 58). La quasi-totalité des singes infectés par des STLV-1 présente un profil sérologique en Western-blot très proche, voire similaire à celui que l'on observe chez les hommes infectés par l'HTLV-1. Il n'existe que de rares exceptions correspondant en général à des souches très divergentes de STLV-1 (28).

Variabilité génétique des STLV-1

L'étude de la première séquence d'un STLV-1, obtenue dès 1985 à partir d'un isolat de macaque (*Macaca nemestrina*), montra une identité de séquence de l'ordre de 90 % avec la souche ATK (60). Par la suite, l'étude du LTR de deux singes d'origine africaine, un chimpanzé (*Pan troglodytes*) et un singe vert (*Cercopithecus aethiops*) montra une plus forte homologie entre ATK et la souche simienne africaine qu'avec les souches simiennes d'Asie (59). Le groupe de rétrovirus de primates comprenant les HTLV et les STLV fut alors appelé PTLV (Primate T Lymphotropic Virus) (59). Depuis, de nombreuses nouvelles souches de STLV-1, aussi bien originaires d'Afrique que d'Asie, ont été isolées et caractérisées (revue dans 9).

Origine des HTLV-1 : transmission de STLV-1 à l'homme

L'hypothèse de la transmission de virus de type 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 gp21 des STLV-1 de chimpanzés et celle des HTLV-1, du sous-type B, présents chez des habitants de la RDC (22). Plus récemment, nous avons pu montrer que des Pygmées et des villageois bantous du Sud Cameroun étaient infectés par des HTLV-1 du sous-type B ayant une séquence quasi-identique (>98%) avec ces mêmes virus de chimpanzés (26). Deux nouvelles publications renforcent fortement l'idée de l'origine des HTLV-1 à partir de transmissions de STLV-1. Concernant le sous-type D (décrit jusqu'à présent dans la partie ouest de l'Afrique centrale), nous venons de démontrer que trois souches de STLV-1, obtenues à partir de prélèvements de mandrills vivant au Gabon, étaient pratiquement identiques aux souches HTLV-1 du sous-type D (24). Un autre mandrill originaire aussi du Gabon était infecté par un STLV-1 quasiment identique à un isolat d'HTLV-1 du sous-type F, présent chez un habitant du Gabon (47, 55). Les équivalents simiens des HTLV-1 sous-type B, D et F semblent donc avoir été trouvés (tableau I). Concernant l'origine du sous-type Cosmopolite, la situation est moins claire. Le seul isolat de STLV-1 qui soit assez proche des virus humains de ce sous-type a été décrit chez un babouin (*Papio papio*)

Tableau I.

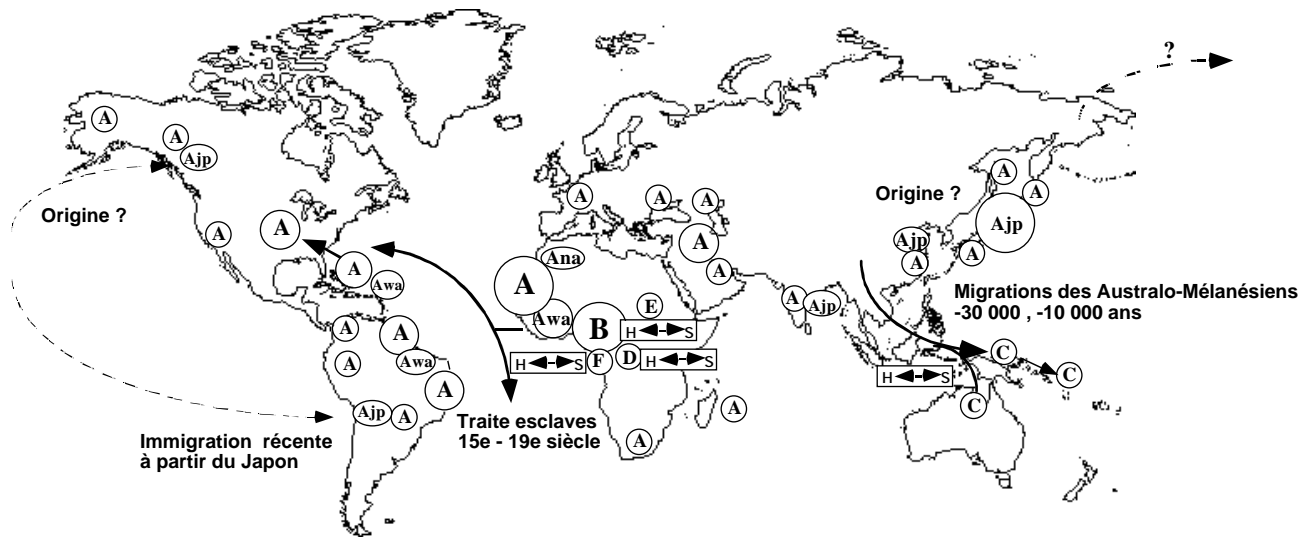
Principaux sous-types moléculaires de l'HTLV-1 et de leurs équivalents simiens STLV-1 avec leur homologie nucléotidique au niveau de la gp21 de l'enveloppe. Principal molecular sub-types of HTLV-1 and their STLV-1 simian counterparts. Nucleotide homology of the gp21 envelope gene.

singes	homologie nucléotidique gp21	hommes
STLV-1		HTLV-1
?		Cosmopolite A
Pan troglodytes	99 %	Afrique centrale B
Macaca ?	87/89 %	Mélanésie C
Mandrillus sphinx	99 %	Afrique centrale D, Pygmées
?		Afrique centrale E, R.D.Congo
Mandrillus sphinx	99 %	Afrique centrale F, Gabon
Macaca arctoides		?
STLV-2		HTLV-2
?		II A
?		II B
?		II C
?		II D R. D. Congo, Pygmées
STLV-PP Pan paniscus		?
PTLV-L Papia hamadryas		?

À noter que si, pour la plupart des sous-types d'HTLV-1, un équivalent simien a été décrit, témoin de transmissions interspécies, il n'y a aucun équivalent simien concernant les sous-types moléculaires de l'HTLV-2, ni de virus décrit chez l'homme proche des virus de type PTLV-L et STLV-PP.

Figure 5.

Distribution géographique des différents sous-types moléculaires de l'HTLV-1 (A-F) et principales voies de dissémination par des mouvements de populations infectées.
Geographical distribution of different HTLV-1 molecular sub-types (AF) and principal means of dissemination via population movements.



Les doubles fleches 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: A (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, C = Mélanésie ; D = Afrique centrale présent en particulier dans certains groupes de Pygmées, et E et F dont seules 2 souches existent respectivement au Gabon et dans l'est de la République démocratique du Congo.

d'Afrique de l'Ouest. Cet isolat diffère néanmoins de près de 4 % (dans la gp21) avec les HTLV-1 du sous-type A, et son association avec les HTLV-1 du sous-type A n'est pas fortement supportée par les analyses phylogénétiques (47, 55). Des études sont en cours, en particulier, sur des prélèvements obtenus de colonies de singes d'Afrique de l'Ouest (babouins, cercopithèques...) pour 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...), où il n'y a jamais eu de singe. Si l'on fait l'hypothèse que ces 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 (19, 47).

Comment les virus simiens sont-ils passés chez les hommes ?

La transmission de l'HTLV-1 au sein de l'espèce humaine semble exclusivement liée au passage de lymphocytes CD4+ infectés (présents dans le lait, le sperme et le sang), d'un individu à l'autre. L'on peut donc raisonnablement penser que la transmission de STLV-1 du singe à l'homme se fait aussi principalement par passage de lymphocytes infectés. Le contact infectant, qui est donc probablement un événement 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) est encore maintenant très répandue dans beaucoup de pays d'Afrique centrale (7, 62). D'autre

part, en Afrique, de nombreux singes sont maintenus en captivité comme animaux de compagnie, pouvant parfois être à l'origine de morsures (7, 62). Enfin, l'on ne peut éliminer formellement dans certains cas le passage de sang d'un animal infecté à un homme lors de diverses coutumes et rites d'initiation.

Hypothèses pouvant expliquer l'origine et la dissémination des HTLV-1/STLV-1

Il apparaît donc que la distribution actuelle des HTLV-1/STLV-1 est la résultante d'au moins quatre événements dont certains se sont succédé et d'autres ont pu survenir de façon concomitante (figure 5): 1) transmission dans la nature de STLV-1 entre différentes espèces de singes. Ceci est suggéré par les fortes homologies entre des STLV-1 de *Cercopithecus* et de *Papio* en Afrique du Sud par exemple (27), ou entre des STLV-1 de *Cercopithecus* et de *Pan troglodytes* en Afrique de l'Ouest; 2) transmission de STLV-1 aux hommes comme l'atteste la quasi-identité de séquences entre certains STLV-1 de mandrills et de chimpanzés et les HTLV-1 de sous-type B et D présents chez les habitants d'Afrique centrale (24); 3) persistance d'HTLV-1 dans des populations humaines isolées, sans possibilité de ré-infection à partir d'autres STLV-1, comme cela semble suggéré dans certaines populations de Papous ou d'aborigènes australiens (12, 19); 4) 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 (figure 5). D'autres migrations de populations plus restreintes ou isolées, associées à des facteurs humains socio-culturels spécifiques (ségrégation ethnique, isolement géographique), peuvent avoir généré des foyers de forte endémie virale telle que la région de Mashhad au nord de l'Iran.

De nombreuses études en cours devraient permettre de mieux apprécier la bio-diversité des rétrovirus de type PTLV dans les populations de primates non hominiens, aussi bien en Afrique

qu'en Asie. Par ailleurs, l'étude détaillée des réactivités sérologiques d'HTLV dites indéterminées, présentes en particulier dans certaines populations d'Afrique centrale, suggère la possibilité de l'existence de nouveaux rétrovirus humains de type HTLV. La caractérisation de ces virus grâce à des outils moléculaires, dérivés entre autres des connaissances acquises récemment sur les STLV-1, devrait permettre de développer nos connaissances concernant l'origine, l'évolution et l'histoire, non seulement des rétrovirus de primates, mais aussi des groupes humains originels de ces régions.

Remerciements

Nous remercions Monique VAN BEVEREN pour la réalisation des schémas et des figures de cet article.

Références bibliographiques

- CANN AJ & CHEN ISY - Human T-cell leukemia virus types I and II. In: FIELDS BN *et al.* (eds), *Virology*. Lippincott-Raven, 1996, pp. 1849-1879.
- CAVROIS M, GESSAIN A, WAIN-HOBSON S & WATTEL E - Proliferation of HTLV-1 infected circulating cells *in vivo* in all asymptomatic carriers and patients with TSP/HAM. *Oncogene*, 1996, **12**, 2419-2423.
- CHEN J, ZEKENG L, YAMASHITA M *et al.* - HTLV type I isolated from a Pygmy in Cameroon is related to but distinct from the known Central African type. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1995, **11**, 1529-1531.
- DAENKE S, NIGHTINGALE S, CRUICKSHANK JK & BANGHAM RM - 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*, 1990, **64**, 1278-1282.
- FULTZ P - Simian T lymphotropic Virus Type 1. In: LEVY JAY A (ed.), *The Retroviridae*, Volume 3. New York : Plenum Press, 1994, pp. 111-131.
- GASMI M, FAROUQUI B, D'INCAN M & DESGRANGES C - Long terminal repeat sequence analysis of HTLV-I molecular variants identified in fourth North African patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1994, **10**, 1313-1315.
- GEORGES-COURBOT MC, LU CY, MAKUWA M *et al.* - Natural infection of a household pet red-capped mangabey (*Cercocebus torquatus torquatus*) with a new simian immunodeficiency virus. *J Virol*, 1998, **72**, 600-608.
- GESSAIN A - Epidemiology of HTLV-I and associated diseases. In: *Human T-cell lymphotropic virus type I*. HÖLLSBERG P, J WILEY & Sons, Ltd, Chichester, England, 1996, pp. 33-64.
- GESSAIN A - Origine et diversité génétique des HTLV-I/STLV-I : des singes aux hommes. *Virologie*, 1999, **3**, 403-417.
- GESSAIN A - Rétrovirus HTLV-I et HTLV-II et infections nosocomiales. In: *Les infections nosocomiales virales et agents transmissibles non conventionnels*. JohnLibbey Eurotext ed. 2000, (sous-presse).
- GESSAIN A, BARIN F, VERNANT JC *et al.* - Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet*, 1985, **2**, 407-410.
- GESSAIN A, BOERI E, YANAGIHARA R, GALLO RC & FRANCHINI G - Complete nucleotide sequence of a highly divergent human T-cell leukemia (lymphotropic) virus type I (HTLV-I) variant from Melanesia: genetics and phylogenetic relationship to HTLV-I strains from other geographical regions. *J Virol*, 1993, **67**, 1015-1023.
- GESSAIN A & DE THÉ G - Geographical and molecular epidemiology of primate T lymphotropic oncoretro-viruses : HTLV-I, HTLV-II, STLV-I, STLV-PP and PTLV-L. *Advances in ViralRes*, 1996, **47**, 377-426.
- GESSAIN A, GALLO RC & FRANCHINI G - 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*, 1992, **66**, 2288-2295.
- GESSAIN A & GOUT O - Chronic myelopathy associated with human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-I). *Ann Intern Med*, 1992, **117**, 933-946.
- GESSAIN A & MAHIEUX R - Genetic diversity and molecular epidemiology of primate T cell lymphotropic viruses: human T cell leukemia/lymphoma viruses types 1 and 2 and related Simian retroviruses (STLV-1, STLV-2 pan-p and PTLV-L). In: DALGLEISH AG, WEISS RA (eds), *HIV and the New Viruses*. Second Edition. London : Academic Press, 1999, pp. 281-327.
- GESSAIN A, MAHIEUX R & DE THÉ G - Genetic variability and molecular epidemiology of human and simian T cell leukemia/lymphoma virus type I. *JAIDS and HR*, 1996, **13** (suppl 1), S132-S154.
- GESSAIN A, YANAGIHARA R, FRANCHINI G *et al.* - Highly divergent molecular variants of human T-lymphotropic virus type I from isolated populations in Papua New Guinea and the Solomon Islands. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, **88**, 7694-7698.
- IBRAHIM F, DE THÉ G & GESSAIN A - 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*, 1995, **69**, 6980-6993.
- KAZANJI M & DE THÉ G - Intérêt et faisabilité d'un vaccin contre l'onco-rétrovirus humain HTLV-I. *Virologie*, 1999, **3**, 123-132.
- KOMURIAN F., PELLOQUIN F & DE THÉ G - *In vivo* genomic variability of human T-cell leukemia virus type I depends more upon geography than upon pathologies. *J Virol*, 1991, **65**, 3770-3778.
- KORALNIK IJ, BOERI E, SAXINGER WC *et al.* - Phylogenetic associations of human and simian T-cell leukemia/ lymphotropic virus type I strains: evidence for interspecies transmission. *J Virol*, 1994, **68**, 2693-2707.
- KORALNIK IJ & GESSAIN A - Virus HTLV-I : structure et fonction des protéines de la région pX. *Médecine/Sciences*, 1994, **10**, 296-305.
- MAHIEUX R, CHAPPEY C, GEORGES-COURBOT MC *et al.* - 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.
- MAHIEUX R, DE THÉ G & GESSAIN A - The tax mutation at nucleotide 7959 of human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) is not associated with tropical spastic paraparesis/HTLV-1-associated myelopathy but is linked to the cosmopolitan molecular genotype. *J Virol*, 1995, **69**, 5925-5927.
- MAHIEUX R, IBRAHIM F, MAUCLÈRE P *et al.* - Molecular epidemiology of 58 new HTLV-I strains: identification of a new and distinct HTLV-I molecular subtype in Central Africa and in Pygmies. *J Virol*, 1997, **71**, 1317-1333.
- 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.
- MAHIEUX R, PECON-SLATTERY J & GESSAIN A - Molecular characterization and phylogenetic analyses of a new, highly divergent simian T-cell lymphotropic virus type 1 (STLV-1marc1) in *Macaca arctoides*. *J Virol*, 1997, **71**, 6253-6258.
- MALIK KT, EVEN J & KARPAS A - 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*, 1988, **69**, 1695-1710.
- MAUCLÈRE P, LE HESRAN JY, MAHIEUX R *et al.* - 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*, 1997, **176**, 505-509.
- MBOUDJKA I, ZEKENG L, YAMASHITA M *et al.* - Prevalence and phylogenetic analysis of HTLV-1 isolates in Cameroon, including those of the Baka Pygmy. *Jpn J Cancer Res*, 1997, **88**, 619-624.
- MESNARD JM & DEVAUX C - Multiple control levels of cell proliferation by human T-cell leukemia virus type 1 Tax protein. *Virology*, 1999, **257**, 277-284.
- MIURA T, FUKUNAGA T, IGARASHI T *et al.* - Phylogenetic subtypes of human T-lymphotropic virus type I and their relations to the anthropological background. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91**, 1124-1127.
- MIYAKE H, SUZUKI T, HIRAI H & YOSHIDA M - Trans-activator Tax of human T-cell leukemia virus type 1 enhances mutation frequency of the cellular genome. *Virology*, 1999, **253**, 155-161.
- Molecular pathogenesis of HTLV-I. A current perspective*. SEMMES OJ AND HAMMARSKJÖLD ML (ed.), ABI Professional Publications, USA, 1999, 205 pp.

36. MIYOSHI I, YOSHIMOTO S, FUJISHITA M *et al.* - Natural adult T-cell leukemia virus infection in Japanese monkeys. *Lancet*, 1982, **2**, 658.
37. MOYNET D, COSNEFROY JY, BEDJABAGA I, ROELANTS G, GEORGES-COURBOT MC & GUILLEMAIN B - Identification of new genetic subtypes of human T cell leukemia virus type I in Gabon from encoding sequence of surface envelope glycoprotein. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1995, **11**, 1407-1411.
38. MUELLER N - The epidemiology of HTLV-I infection. *Cancer Causes Control*, 1991, **2**, 37-52.
39. NERRIENET E, AMOURETTI X, MÜLLER-TRUTWIN MC *et al.* - Phylogenetic analysis of SIV and STLV type 1 in Mandrills (*Man-drillus sphinx*): indications that intracolony transmissions are predominantly the result of male-to-male aggressive contacts. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1998, **14**, 785-796.
40. PLANCOULAINE S, BUIGUES RP, MURPHY ED *et al.* - Demographic and familial characteristics of HTLV-I infection among an isolated, highly endemic population of African origin in French Guyana. *Int J Cancer*, 1998, **76**, 331-336.
41. POIESZ BJ, RUSCETTI FW, REITZ JR *et al.* - Detection and isolation of a 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.
42. RATNER L, PHILPOTT T & TROWBRIDGE DB - Nucleotide sequence analysis of isolates of human T-lymphotropic virus type 1 of diverse geographical origins. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1991, **7**, 923-941.
43. ROSENBERG AR, DELAMARRE L, PIQUE C & DOKHÉLAR MC - Les glycoprotéines d'enveloppe du rétrovirus HTLV-I. *Virologie*, 1997, **2**, 463-469.
44. SAKSENA NK, SHERMAN MP, YANAGIHARA R, DUBE DK & POIESZ BJ - LTR sequence and phylogenetic analyses of a newly discovered variant of HTLV-I isolated from the Hagahai of Papua New Guinea. *Virology*, 1992, **189**, 1-9.
45. SALEMI A, VAN DOOREN S, AUDENAERT E *et al.* - Two new human T-lymphotropic virus type I phylogenetic subtypes in seroindeterminates, a Mbuti Pygmy and a Gabones, have closest relatives among African STLV-I strains. *Virology*, 1998, **246**, 277-287.
46. SEIKI M, HATTORI S, HIRAYAMA Y & YOSHIDA M - Human adult T-cell leukemia virus: complete nucleotide sequence of the provirus genome integrated in leukemia cell DNA. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1983, **80**, 3618-3622.
47. SLATTERY JP, FRANCHINI G & GESSAIN A - Genomic evolution, patterns of global dissemination, and inter-species transmission of human and simian T-cell leukemia/lymphotropic viruses. *Genome Res*, 1999, **9**, 525-540.
48. STLV-I in non-human primates. In: *Human immunodeficiency viruses and human T-cell lymphotropic viruses*. IARC Monographs on Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France, 1996, **67**, 308-311.
49. TAKATSUKI K, MATSUOKA M & YAMAGUCHI K - Adult T-Cell Leukemia in Japan. *JAIDS and HR*, 1996, **13** (suppl 1): S15-S19.
50. TORTEVOYE P, TUPPIN P, PENEAU C, CARLES G & GESSAIN A - Decrease of human T-cell lymphotropic virus type I prevalence and low incidence among pregnant women from a high endemic ethnic group in French Guiana. (soumis pour publication).
51. URETA-VIDAL A, ANGELIN-DUCLOS C, TORTEVOYE P, MURPHY E, LEPERE JF *et al.* - 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*, 1999, **82**, 832-836.
52. URETA-VIDAL A, GESSAIN A, YOSHIDA M *et al.* - Molecular Epidemiology of HTLV-I in Japan: Evidence for two distinct ancestral lineages with a particular geographical distribution. *AIDS Res Human Retroviruses*, 1994, **10**, 1557-1566.
53. URETA-VIDAL A, GESSAIN A, YOSHIDA M *et al.* - Phylogenetic classification of HTLV-I genotypes in 5 major molecular and geographical subtypes. *J Gen Virol*, 1994, **75**, 3655-3666.
54. VANDAMME AM, LIU HF, GOUBAU P & DESMYTER J - Primate T-lymphotropic virus type I LTR sequence variation and its phylogenetic analysis: compatibility with an African origin of PTLV-I. *Virology*, 1994, **202**, 212-223.
55. VANDAMME AM, SALEMI M & DESMYTER J - The Simian origins of the pathogenic human T-cell lymphotropic virus type I. *Trends in Microbiol*, 1998, **6**, 477-483.
56. VAN DOOREN S, GOTUZZO E, SALEMI M *et al.* - Evidence for a post-Columbian introduction of human T-cell lymphotropic virus in Latin America. *J Gen Virol*, 1998, **79**, 2695-2708.
57. VOEVODIN A & GESSAIN A - Common origin of Human T-Lymphotropic Virus type-I from Iran, Kuwait, Israel and La Réunion Island. *J Med Virol*, 1997, **52**, 77-82.
58. VOEVODIN A, SAMILCHUK E, SCHATZL H, BOERI E & FRANCHINI G - Interspecies transmission of macaque simian T-cell leukemia/lymphoma virus type 1 in baboons resulted in an outbreak of malignant lymphoma. *J Virol*, 1996, **70**, 1633-1639.
59. WATANABE T, SEIKI M, HIRAYAMA Y & YOSHIDA M - Human T-cell leukemia virus type I is a member of the African subtype of simian viruses (STLV). *Virology*, 1986, **148**, 385-388.
60. WATANABE T, SEIKI M, TSUJIMOTO H, MIYOSHI I, HAYAMI M & YOSHIDA M - Sequence homology of the simian retrovirus genome with human T-cell leukemia virus type I. *Virology*, 1985, **144**, 59-65.
61. WATTEL E, CAVROIS M, GESSAIN A & WAIN-HOBSON S - Clonal Expression of Infected Cells : A Way of Life for HTLV-I. *J AIDS and HR*, 1996, **13** (suppl 1), S92-S99.
62. WEISS RA - Retroviral zoonoses. Humans exposed to simian retroviruses can occasionally become infected, but the real concern is whether human to human spread will occur, as in AIDS. *Nature Medicine*, 1998, **4**, 391-392.
63. YAMASHITA M, IDO E, MIURA T & HAYAMI M - Molecular Epidemiology of HTLV-I in the World. *J AIDS and HR*, 1996, **13** (suppl 1), S124-S131.
64. YANAGIHARA R - Geographic-specific genotypes or topotypes of HTLV-1 as markers for early and recent migrations of human populations. *Adv Virus Res*, 1994, **43**, 147-186.
65. YOSHIDA M - Molecular Biology of HTLV-I : Recent Progress. *J AIDS and HR*, 1996, **13** (suppl 1), S63-S68.
66. YOSHIDA M, MIYOSHI I & HINUMA Y - Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1982, **79**, 2031-2035.