

Virus HTLV-I, leucémies T de l'adulte et neuromyélopathies chroniques

HTLV-I, premier rétrovirus responsable d'un cancer humain décrit, peut également entraîner une maladie neurologique sévère, la paraparésie spastique tropicale. Peut-être cette association est-elle un modèle pour l'étiologie de la sclérose en plaques qui pourrait comporter une composante virale.

Antoine Gessain

Interne des hôpitaux de Paris

Guy de Thé

Directeur de recherche Cnrs

La transmission par filtrat acellulaire de l'érythroblastose aviaire, observée dès 1908 par Ellerman et Bang, fut la première démonstration de la nature virale de certaines leucémies animales. Par la suite, les travaux de Rous (1911), de Bittner (1942) et de Gross (1951) apportèrent la confirmation que les rétrovirus (virus à ARN possédant une activité ADN polymérase ARN dépendante ou reverse transcriptase) étaient à l'origine de nombreuses leucémies, lymphomes et sarcomes dans le règne animal [1].

Isolement aux États-Unis du virus HTLV-I

Il a fallu attendre 70 ans pour que soit isolé le premier rétrovirus humain, associé à certaines leucémies T humaines. Cette découverte fut réalisée tout d'abord aux USA par l'équipe de R.C. Gallo, puis au Japon par les équipes de I. Miyoshi et Y. Hinuma. L'équipe américaine cherchait à

mettre en évidence une activité reverse transcriptase dans le surnageant de culture d'une grande variété de cellules leucémiques d'origine humaine. Une des clés de ce travail de longue haleine fut la découverte en 1976, dans le laboratoire du Dr Gallo, du facteur de croissance des lymphocytes T, l'interleukine 2 (IL-2), qui permettait la prolifération de lymphocytes T en culture à long terme. En 1978, une première lignée lymphoïde (HUT-102) fut établie à partir de cellules tumorales provenant d'une biopsie ganglionnaire d'un patient noir américain ayant un lymphome T à localisation cutanée [2]. Cette lignée, puis une seconde (CTCL-3) établie à partir du même malade, nécessitèrent au début la présence d'IL-2 dans le milieu de culture, puis devinrent indépendantes de l'IL-2. Une activité reverse transcriptase, témoignant de la réplication d'un rétrovirus, fut détectée dans ces deux lignées et des particules virales de type C furent visualisées en

ADRESSE

A. Gessain, G. de Thé : laboratoire d'épidémiologie et immunovirologie des tumeurs, faculté de médecine Alexis Carrel, rue G.-Paradin, 69372 Lyon Cedex 8.

RÉFÉRENCES

1. Levy JA. The multifaceted retrovirus. *Cancer Res* 1986 ; 46 : 5457-68.
2. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, *et al.* 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 : 7415-9.
3. Hinuma Y, Nagata K, Nakai M, *et al.* Adult T-cell leukaemia : antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981 ; 78 : 6476-80.
4. Miyoshi I, Kubonishi I, Yoshimoto S, *et al.* Type C virus particles in a cord T-cell line derived by co-cultivating normal human cord leukocytes and human leukemic T cells. *Nature* 1981 ; 294 : 770-1.
5. 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 : 2031-5.
6. Wong-Staal F, Gallo RC. Human T-lymphotropic retroviruses. *Nature* 1985 ; 317 : 395-403.
7. Yamamoto N, Hinuma Y. Viral aetiology of adult T-cell leukaemia. *J Gen Virol* 1985 ; 66 : 1641-60.
8. 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 : 3618-22.
9. Tajima K, Hinuma Y. Epidemiological features of adult T-cell leukemia virus. In : Mathé G, Reizenstein P, eds. *Pathophysiological Aspects of Cancer Epidemiology*. Oxford, New York : Pergamon Press, 1985 : 75-87.
10. Schaffar-Deshayes L, Chavance M, Monplaisir N, *et al.* Antibodies to HTLV-I p24 in sera of blood donors, elderly people and patients with hemopoietic diseases in France and in French West Indies. *Int J Cancer* 1984 ; 34 : 667-70.
11. Clark J, Saxinger C, Gibbs WN, *et al.* Seroepidemiologic studies of human T-cell leukemia/lymphoma virus type I in Jamaica. *Int J Cancer* 1985 ; 36 : 37-41.
12. de-Thé G, Gessain A, Gazzolo L, *et al.* Comparative seroepidemiology of HTLV-I and HTLV-III in the French West Indies and some African countries. *Cancer Res* 1985 ; 45 : 4633s-6s.
13. Fleming AF, Maharajan R, Abraham M, *et al.* Antibodies to HTLV-I in Nigerian blood-donors, their relatives and patients with leukaemias, lymphomas and other diseases. *Int J Cancer* 1986 ; 38(6) : 809-13.

microscopie électronique. Le virus, isolé et caractérisé, associé à une prolifération maligne lymphocytaire T, fut nommé *human T-cell leukemia/lymphoma virus* (HTLV).

Isolement au Japon du virus ATL

Une enquête épidémiologique réalisée au Japon en 1980 montra que la plupart des adultes ayant une leucémie ou un lymphome T vivaient dans les zones rurales et côtières des îles du sud-ouest du Japon (île de Kyushu et partie nord de l'île de Shikoku) ou bien étaient originaires de ces régions et que la majorité de ces patients travaillaient dans le secteur primaire. Les auteurs japonais suspectèrent alors que ces leucémies et lymphomes T de l'adulte (*adult T-cell leukemia* : ATL) avaient une origine infectieuse virale probable. Cette entité clinique et épidémiologique décrite initialement par Takatsuki en 1977 est caractérisée par une polyadénopathie, une atteinte viscérale (hépatosplénomégalie) et souvent cutanée, une hypercalcémie parfois révélatrice, la fréquence des infections opportunistes associées (en particulier à *Strongyloides stercoralis*), sa rapidité évolutive, sa chimiorésistance et son mauvais pronostic. Les cellules malignes sont des lymphocytes T matures avec des irrégularités nucléaires importantes, de phénotype CD4⁺ mais à fonction généralement suppressive. En 1981, l'équipe d'Hinuma montra que les sérums de patients ayant un ATL réagissaient en immunofluorescence (IF) avec les cellules fixées de la lignée MT1, établie en 1979 par Miyoshi à partir d'un ATL [3]. La coculture de lymphocytes d'ATL avec des lymphocytes de cordon ombilical permit d'établir la lignée MT2 [4] produisant spontanément de grandes quantités de particules de type C. Le virus en cause fut nommé ATL (adult T-cell leukemia virus) [5]. Dès 1982, il fut établi que les isolats viraux américains (HTLV dans la lignée HUT-102) et japonais (ATLV

dans les lignées MT1 et MT2) étaient très proches ou similaires. Il existait une réactivité croisée des antigènes p19 et p24 en sérologie et une homologie au niveau de l'ARN et de l'ADN pro-viral.

Propriétés biologiques du virus HTLV-I

Il s'agit d'un rétrovirus de type C dont la particule mature a un diamètre de 110 à 140 nm, avec une partie centrale dense (nucléoïde ou *core*), volumineuse et sphérique, possédant une reverse transcriptase de haut poids moléculaire (100 000 daltons) dépendante du magnésium. Ce rétrovirus a un tropisme particulier pour les cellules T4. Ces cellules s'immortalisent sans doute par l'apparition de récepteurs membranaires pour l'IL-2 et grâce à une synthèse autocrine d'IL-2. Les cellules ainsi transformées présentent à leur surface des antigènes viraux que l'on peut mettre en évidence par immunofluorescence. Comme tous les rétrovirus de type C, le virus HTLV-I bourgeonne à la surface cellulaire (mécanisme de *budding*) avec formation de particules immatures, puis matures [6, 7].

Structure du génome

La séquence complète de l'ADN pro-viral d'un isolat du virus HTLV-I a été déterminée pour la première fois par Seiki *et al.* en 1983 [8]. Cette séquence comporte 9 032 bases consistant, outre les deux séquences répétitives terminales LTR, en quatre régions : *gag*, *pol*, *env* et *pX* (figure 1). Tandis que les LTR 5' et 3' permettent l'intégration du génome viral dans le patrimoine génétique de la cellule infectée, le gène *gag* code pour la protéine virale Pr53 (poids moléculaire : 53 000) précurseur des trois polypeptides p15, p19 et p24, qui constituent les principales protéines structurales internes associées à l'ARN de la capsid virale ou *core*. Le gène *pol* correspond à la reverse transcriptase de poids moléculaire 95 000 (p95). Le gène *env* code pour une pro-

teine précurseur, la p46, qui, après glycosylation, donne une glycoprotéine, la gp62 qui est scindée en deux glycoprotéines d'enveloppe : la gp15 et la gp46. Outre ces trois gènes, *gag*, *pol* et *env*, le génome du virus HTLV-I comprend une région *pX* située entre le gène *env* et le LTR 3'. La transformation cellulaire par le virus HTLV-I impliquerait une transactivation* par le produit du gène *pX*, la p42 Tat-I. Cette protéine agirait d'une part sur le promoteur viral au niveau de la séquence LTR, pour l'activer et contrôler la transcription des gènes viraux, et d'autre part sur certains gènes cellulaires, dont probablement le gène codant pour le récepteur à l'IL-2, induisant alors une prolifération cellulaire.

Virus HTLV-I et leucémies T associées

Les études séro-épidémiologiques entreprises durant ces cinq dernières années ont montré que le virus HTLV-I n'était pas ubiquitaire, mais qu'il se limitait actuellement à trois zones endémiques : le Japon [9], en particulier les îles du sud-ouest, la zone caraïbe [10, 11] et certaines régions d'Afrique [12, 13]. D'autres zones d'endémie probable, telles que Taïwan, certaines régions arctiques et le sud de l'Italie, ont été récemment décrites (figure 2, page suivante).

Dans ces régions :

- La prévalence des anticorps anti-HTLV-I chez les sujets sains varie entre 1,5 et plus de 30 % selon : (a) la population étudiée (donneurs de sang, population générale rurale ou urbaine) (au Japon, la prévalence d'anticorps anti-HTLV-I est plus élevée chez les sujets originaires des zones rurales) ; (b) l'âge : la prévalence augmente de façon importante avec l'âge (15 % au-dessus de 60 ans en Martinique et au-dessus

de 40 ans au Japon) ; (c) le sexe : la prévalence d'anticorps anti-HTLV-I semble légèrement plus élevée chez les femmes ; (d) le lieu géographique : dans une même région de forte endémie, comme l'île de Kyushu, des variations importantes de prévalence ont été observées entre différents villages peu éloignés les uns des autres.

- Le virus HTLV-I est associé aux ATL des régions endémiques pour ce virus dans la quasi-totalité des cas et plus rarement à certains lymphomes T non hodgkiniens. De rares cas d'ATL/HTLV-I négatifs (absence d'anticorps sériques et d'ADN pro-viral intégré dans les cellules leucémiques), similaires sur le plan clinique, anatomo-pathologique et immunologique aux ATL/HTLV-I posi-

tifs, ont été décrits dans ces régions, suggérant l'intervention de facteurs autres que l'HTLV-I dans la genèse de telles leucémies [14]. En dehors des zones endémiques, les leucémies et lymphomes T sont dénués de toute association avec l'HTLV-I.

- La prévalence des anticorps anti-HTLV-I est plus importante chez les membres des familles de sujets atteints d'ATL, mais aussi chez les sujets polytransfusés (drépanocytaires, hémopathies myéloïdes, opérés cardiaques) et chez les patients ayant une infestation parasitaire par *Strongyloides stercoralis* et certaines filarioses. Les sujets séropositifs ont du pro-virus intégré dans l'ADN génomique de leurs lymphocytes T, mais sont asymptomatiques dans l'immense

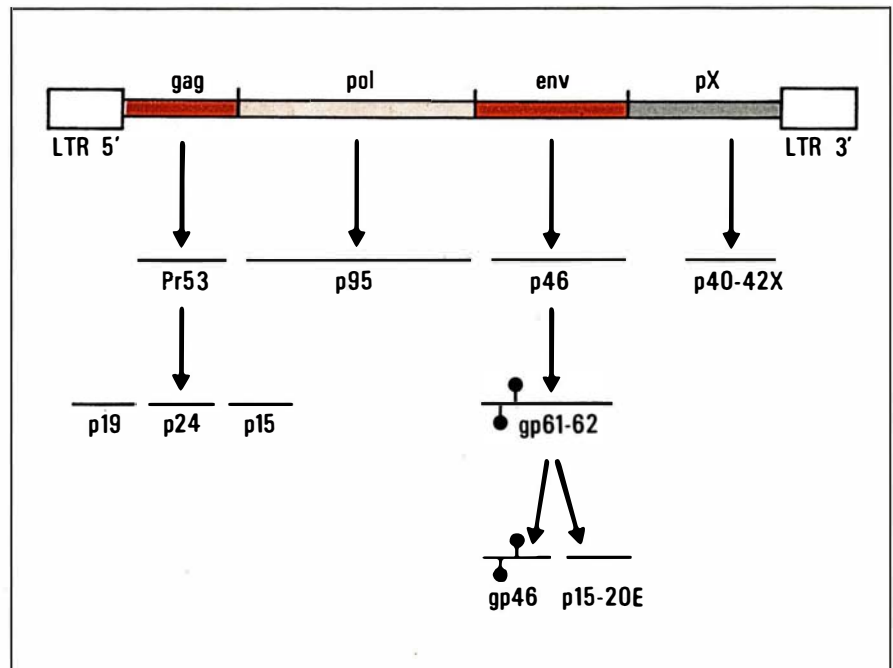


Figure 1. **Génome du virus HTLV-I et ses différentes protéines.** Le gène *gag* code pour la protéine Pr53, précurseur des trois principaux polypeptides p15, p19, p24, protéines structurales internes du virus. Le gène *pol* code pour la reverse transcriptase p95. Le gène *env* code pour la protéine p46 qui, après glycosylation, aboutit à la gp61-62, puis, après clivage, aux glycoprotéines gp46 et p15-20E. Le gène *pX* comporte quatre cadres ouverts de lecture. La région *pX-IV* code pour la protéine p40-42X ou protéine Tat-I. Celle-ci augmenterait la transcription virale, en activant une séquence stimulatrice (de type enhancer) au niveau de la région U3 du LTR 5'. La protéine p40X agirait soit directement sur la région LTR soit indirectement par l'intermédiaire d'un facteur cellulaire. D'autre part, la p40X ou Tat-I activerait certains gènes cellulaires spécifiques des cellules T, tels que le gène codant pour le récepteur à l'interleukine-2 (IL-2), induisant la prolifération de la cellule infectée. La région *pX-III* code pour deux protéines : la p27X-III et la p21X-III, dont les fonctions sont inconnues. (Adapté de [7]).

* Transactivation : activation en « trans », c'est-à-dire par un facteur diffusible qui peut agir sur des gènes situés à distance, par opposition à la « cisactivation » dont les effets ne concernent que des gènes situés à proximité de la séquence activateur.

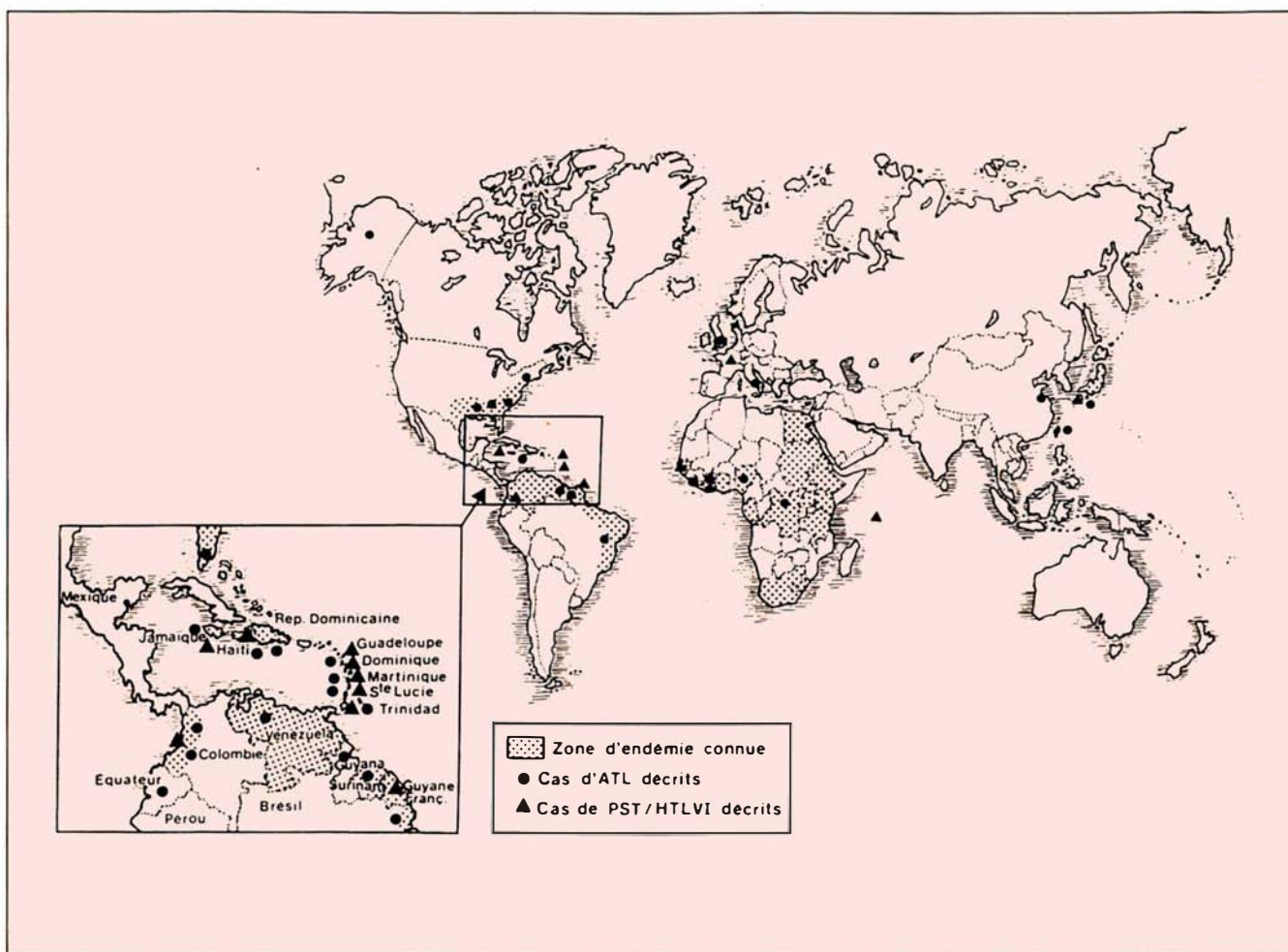


Figure 2. Répartition géographique de l'endémie virale HTLV-I et des maladies associées : leucémie T de l'adulte et neuromyélopathies chroniques (paraparésies spastiques tropicales et myélopathies japonaises). Ces données sont encore fragmentaires et mal connues dans de nombreuses régions du monde (Océanie, Amérique du Sud, Chine, Asie du Sud-Est, URSS, Afrique du Nord).

RÉFÉRENCES

14. Shimoyama M, Kagami Y, Shimotohno K, *et al.* Adult T-cell leukemia/lymphoma not associated with human T-cell leukemia virus type I. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 ; 83 : 4524-8.
15. Gallo RC, Sliski AH, de Noronha CMC, de Noronha F. Origins of human T-lymphotropic viruses. *Nature* 1986 ; 320 : 219.
16. Ishida T, Hinuma Y. The origin of Japanese HTLV-I. *Nature* 1986 ; 322 : 504.
17. Hino S, Yamaguchi K, Katamine S, *et al.* Mother-to-child transmission of human T-cell leukaemia virus type I. *Gann* 1985 ; 76 : 474-80.
18. Sato H, Okochi K. Transmission of human T-cell leukemia virus (HTLV-I) by blood transfusion : demonstration of proviral DNA in recipients' blood lymphocytes. *Int J Cancer* 1986 ; 37 : 395-400.

majorité des cas. Ils sont considérés comme des « porteurs sains ». Hinuma estime qu'il y a un million de « porteurs sains » du virus HTLV-I au Japon et que chaque année, environ 40 000 Japonais sont infectés par le virus HTLV-I, à la suite de transfusions. Deux cents cas d'ATL sont vus chaque année dans l'île de Kyushu, donnant une incidence d'ATL d'environ 2/an/100 000 habitants en zone d'endémie. On a pu calculer au Japon qu'environ un sujet sur 1 500 « porteurs sains » de virus développera un ATL [9]. Le délai entre infection virale et apparition de la maladie clinique est estimé à plusieurs dizaines d'années. Les cofacteurs qui

déterminent l'apparition d'un ATL chez les « porteurs sains » sont inconnus (infection parasitaire chronique ? facteurs nutritionnels ? facteurs génétiques ?). Pour Fleming *et al.* [13], le continent africain représente la plus forte zone d'endémie HTLV-I : plus de 10 millions de sujets y seraient infectés par le virus. Les données concernant les maladies hématologiques et neurologiques associées en Afrique sont encore fragmentaires.

Origine géographique

L'origine géographique du virus HTLV-I serait africaine ; les foyers japonais, caraïbes et amé-

ricains d'endémie virale s'expliqueraient entre autres par des mouvements de populations (esclaves noirs d'origine africaine vers les Caraïbes et l'Amérique d'une part, migrations portugaises en provenance d'Afrique vers le sud du Japon d'autre part) [15]. Divers autres arguments sont en faveur de cette origine africaine, en particulier la prévalence plus importante des anticorps anti-HTLV-I et des cas d'ATL chez les sujets noirs aux USA, à Trinidad et en Guyane française dans la population Boni, par rapport au reste de la population co-habitante d'autres origines. En revanche, les données concernant l'origine du foyer japonais, secondaire aux migrations portugaises et africaines, sont fortement controversées par les auteurs japonais [16]. Le virus HTLV-I a-t-il comme origine le virus STLV-I ? Ce rétrovirus simien de type C est endémique chez les macaques japonais (*Macaca fuscata*) et chez les singes verts africains (*Cercopithecus aethiops*). La répartition géographique de l'HTLV-I et du STLV-I est différente et il n'existe à notre connaissance aucune preuve de transmission inter-espèces pour ces deux virus.

Modes de transmission

Il existe plusieurs modes naturels de transmission du virus HTLV-I. La transmission mère/enfant a été suggérée par les enquêtes épidémiologiques intrafamiliales au Japon [17], avec possibilité de transmission in utero, transplacentaire et périnatale, lors de l'accouchement. De nombreux rétrovirus animaux endogènes sont transmis verticalement par voie génétique. Cela n'est pas le cas pour le virus HTLV-I, virus exogène. L'infection du nourrisson par le lait maternel paraît possible, comme c'est le cas pour le virus de la leucémie bovine. En effet, le virus HTLV-I a été isolé de cellules mononucléées du lait de femmes séropositives. La transmission sexuelle homme/femme a été démontrée par des enquêtes épi-

démiologiques intrafamiliales chez les couples [9] au Japon, en régions de forte endémie d'HTLV-I. Les femmes des sujets séropositifs étaient beaucoup plus souvent séropositives que les conjoints des femmes séropositives. Ces données suggèrent une transmission préférentielle dans le sens homme/femme. Par ailleurs, le virus HTLV-I a été isolé de cellules mononucléées du sperme de sujets séropositifs. Les transfusions sanguines représentent un mode de transmission important du virus HTLV-I. Dans une étude rétrospective, Okochi *et al.* démontrèrent en 1984 que 26/41 receveurs de sang total ou de produits sanguins contenant des cellules de donneurs HTLV-I séropositifs ont produit des anticorps anti-HTLV-I, dont des IgM, témoignant d'une infection primaire. Aucun sujet parmi 252 receveurs de sang de donneurs séronégatifs, ni surtout parmi 14 receveurs de plasma frais congelé de sujets séropositifs, ne développèrent d'anticorps anti-HTLV-I après leur transfusion. Ces données montrent la nécessité d'un transfert de cellules infectées par le virus HTLV-I pour une éventuelle transmission inter-humaine par voie sanguine. De plus, le virus HTLV-I a été isolé des lymphocytes de sujets antérieurement séronégatifs et ayant reçu du sang de donneurs séropositifs [18]. Outre les transfusions sanguines et la transmission chez les toxicomanes utilisant des drogues intraveineuses, la transmission horizontale de ce virus peu contagieux semble restreinte aux familles dont un sujet est infecté. La transmission par des insectes hématophages a été suggérée, mais non démontrée dans trois pays : au Japon [7, 9], au Venezuela et à Trinidad [19].

HTLV-I et paraparésie spastique tropicale

En 1984, lors d'enquêtes séro-épidémiologiques réalisées en Martinique par notre laboratoire sur le virus HTLV-I et les leucémies associées, nous découvri-

que deux patients ayant une paraparésie spastique tropicale (PST) avaient des anticorps sériques anti-HTLV-I. Cela nous incita rapidement à entreprendre, en collaboration avec le Dr J.-C. Vernant, une étude sérologique chez tous les patients ayant un tableau clinique similaire, suivis en neurologie. L'étude initiale porta sur 22 patients. Quinze d'entre eux avaient des anticorps sériques anti-HTLV-I, comparés à 3 % dans une population témoin (donneurs de sang, autres patients de neurologie) [20].

Neuromyélopathies tropicales

Les neuromyélopathies tropicales d'étiologie inexpliquée sont fréquentes dans les pays tropicaux [21]. Deux principales entités cliniques coexistent : les paraparésies spastiques tropicales (PST) et les neuropathies ataxiques tropicales (NAT). Ces dernières, fréquentes au Nigeria et en Jamaïque, sont cliniquement caractérisées par un syndrome radiculo-cordonal postérieur, parfois associé à des troubles auditifs et visuels.

Les PST se présentent sous deux formes épidémiologiques : l'une de survenue épidémique brutale et l'autre endémique, mais survenant en grappes, d'apparition progressive et d'évolution chronique. Ces deux formes sont cliniquement voisines : existence d'un syndrome pyramidal, associé à des troubles sphinctériens et parfois des troubles sensitifs. En Afrique, où ces deux formes coexistent, une récente épidémie de PST au Mozambique ayant fait plus de 1 100 victimes a été reliée à la consommation excessive de manioc durant une période de famine, avec intoxication par les cyanides, associée à un déficit en acides aminés soufrés, ceux-ci étant normalement nécessaires à la détoxification des cyanides en thiocyanate. Un mécanisme similaire a été suggéré pour élucider la genèse des neuropathies ataxiques au Nigeria.

En Inde, au Bangladesh et en Éthiopie, la cause classique des

épidémies de PST est le lathyrisme, lié à la consommation de graines de *Lathyrus sativus*. Récemment, il a été suggéré, grâce à l'expérimentation animale, qu'un acide aminé, la β -N-oxalylamino-L-alanine, contenu dans ces graines, était à l'origine de la maladie chez l'homme. A côté de ces formes épidémiques aiguës reliées à des facteurs toxiques nutritionnels, survenant généralement dans un contexte de famine, des foyers de formes endémiques et d'étiologie inexpliquée de PST ont été décrits en Inde, en Jamaïque, en Colombie, aux Seychelles et dans divers pays d'Afrique noire.

RÉFÉRENCES

19. Miller GJ, Pegram SM, Kirkwood BR, *et al.* Ethnic composition, age and sex, together with location and standard of housing as determinants of HTLV-I infection in an urban Trinidadian community. *Int J Cancer* 1986 ; 38 : 801-8.
20. Gessain A, Barin F, Vernant JC, *et al.* Antibodies to human T-lymphotropic virus type I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985 ; ii : 407-10.
21. Roman GC, Spencer PS, Schoenberg BS. Tropical myeloneuropathies : the hidden endemias. *Neurology* 1985 ; 35 : 1158-70.
22. Vernant JC, Gessain A, Gout O, *et al.* Paraparésies spastiques tropicales en Martinique. Haute prévalence d'anticorps HTLV-I. *Presse Med* 1986 ; 15 : 419-22.
23. Rodgers-Johnson P, Gajdusek DC, Morgan OS, Zaninovic V, Sarin PS, Graham S. HTLV-I and HTLV-III antibodies and tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985 ; ii : 1247-8.
24. Gessain A, Francis H, Sonan T, *et al.* HTLV-I and tropical spastic paraparesis in Africa. *Lancet* 1986 ; ii : 698.
25. Osame M, Usuku K, Izumo S, *et al.* HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1986 ; i : 1031-2.
26. Hirose S, Uemura Y, Fujishita M, *et al.* Isolation of HTLV-I from cerebrospinal fluid of a patient with myelopathy. *Lancet* 1986 ; ii : 397-8.
27. Roman GC, Spencer PS, Madden D, Sever J, Hugon J, Ludolph A. Tropical spastic paraparesis HTLV-I antibodies in patients from the Seychelles. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 51.
28. Vernant JC, Maurs L, Gessain A, *et al.* Endemic tropical spastic paraparesis associated with human T lymphotropic virus type I. A clinical and sero-epidemiological study of 25 cases. *Ann Neurol* 1987 ; 21 : 146-53.

Neuromyélopathies associées au virus HTLV-I

Nos observations sur la présence d'anticorps anti-HTLV-I dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien (LCR) de patients martiniquais ayant une PST, décrites en 1985 [20, 22], furent rapidement confirmées en Jamaïque, en Colombie [23], à Trinidad et par nous-mêmes en Afrique noire [24]. Actuellement, plus de 60 cas de PST associées à l'HTLV-I ont été décrits chez des Antillais français. En mai 1986, une équipe japonaise a montré qu'il existait aussi dans l'île de Kyushu des myélopathies cliniquement similaires aux PST, jusqu'alors d'étiologie inexpliquée, et associées à la présence d'anticorps spécifiques anti-HTLV-I dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien. Les auteurs japonais nommèrent cette nouvelle entité clinique *HTLV-I associated myelopathy* (HAM) [25] et suggérèrent le rôle des transfusions sanguines comme facteur de risque majeur de cette maladie. Actuellement, plus de 230 cas de HAM ont été diagnostiqués au Japon. De plus, le virus HTLV-I a été isolé des lymphocytes du LCR d'un patient japonais ayant une HAM [26] et, dans notre laboratoire, d'une malade d'origine guadeloupéenne ayant une PST (C. Desgranges *et al.*, en préparation). Enfin, Roman *et al.* [27] ont récemment montré que 85 % (17/20) des patients ayant



Figure 3. Immunoblot mettant en évidence les spécificités antigéniques codées par le gène gag du virus HTLV-I (p19, p24, Pr53). Ligne 1 : témoin positif ; ligne 2 : témoin négatif ; lignes 3 et 4 : sérum et liquide céphalo-rachidien (LCR) d'un patient antillais ayant une paraparésie spastique tropicale (PST) ; lignes 5 et 6 : sérum et LCR d'un patient africain ayant également une PST.

une PST et originaires des Seychelles avaient des anticorps sériques anti-HTLV-I, élargissant ainsi la répartition géographique de la maladie. Cliniquement [20, 22, 25, 28], il existe une nette prédominance féminine (90 % dans notre série, 60 % au Japon et aux Seychelles). Les symptômes initiaux, souvent bilatéraux, sont surtout une faiblesse des membres inférieurs avec paresthésie, associée à des douleurs dorso-lombaires. Le début est progressif dans la plupart des cas, s'étalant sur plusieurs mois. A la phase d'état, une paraplégie ou paraparésie spastique avec vivacité des réflexes aux membres supérieurs, déficit sensitif minime et troubles sphinctériens (rétention, dysurie) sont les principaux signes cliniques. L'état général n'est pas altéré, l'évolution est chronique, progressive, sans poussées ni rémission, entraînant un handicap variable, souvent sévère au bout de quelques années d'évolution. Chez ces patients, il n'y a pas d'antécédents de maladie neurolo-

gique personnelle ou familiale et le reste de l'examen neurologique est normal. L'imagerie médullaire (myélographie, artériographie, scanner et RMN) est normale. Sur le plan sérologique, tous ces patients ont des anticorps spécifiques anti-HTLV-I dans le sérum et le LCR (figure 3), à hauts titres, avec un index élevé d'anticorps spécifiques. Par ailleurs, une synthèse intrathécale d'IgG et la présence de bandes oligoclonales IgG ont été retrouvées chez 70 % des patients (antillais et africains) (Tableau 1). Enfin, les auteurs japonais [25] ont montré l'existence de cellules *ATL like* à noyaux convolutés dans le sang (moins de 1 %) et dans le LCR (hypercytose avec prédominance de lymphocytes), mais, sur les 260 premiers cas étudiés jusqu'à présent, malgré un suivi d'évolution de plusieurs années (moyenne de 9 ans aux Antilles), aucun de ces patients n'a développé de leucémie aiguë T, aussi bien au Japon qu'aux Antilles. La prévalence, probablement sous-estimée, des PST associées à l'HTLV-I est de l'ordre de 12/100 000/an en Martinique [28] et sans doute plus élevée aux Seychelles et en Colombie (région de Tumaco).

Neurovirulence de l'HTLV-I ?

Sur le plan physiopathologique, le mécanisme par lequel le virus HTLV-I serait à l'origine des PST et des HAM est actuellement inconnu. Il pourrait s'agir soit d'un tropisme direct du virus pour les cellules du système nerveux central (SNC) (neurones ou cellules gliales), portant par exemple l'antigène CD4, comme cela a été récemment suggéré pour certaines atteintes neuro-encéphaliques dues au virus HIV-I (*human immunodeficiency virus-I*), soit d'un mécanisme indirect immunologique à médiation cellulaire (via les cellules *ATL-like* décrites dans le LCR des PST et des HAM), ou à médiation humorale (via la présence d'une immunoglobuline type p32 [25] ou de complexe immun). Enfin,

ce type de myélopathies pourrait être secondaire et résulter alors d'une atteinte toxique ou nutritionnelle, voire d'une infection opportuniste compliquant l'infection initiale par le virus HTLV-I en zones d'endémie. Récemment, une autopsie réalisée chez un patient décédé d'une HAM a montré des signes de vascularite avec infiltration diffuse lymphocytaire du SNC prédominant au niveau de la substance blanche. Ces lésions anatomiques sont compatibles avec les lésions cérébrales visibles à la résonance magnétique nucléaire chez des patients antillais ayant une PST [29]. La mise en évidence d'ADN proviral ou d'ARN viral par hybridation in situ au niveau du cerveau ou de la moelle de tels patients, de même que l'étude de l'infection in vitro par l'HTLV-I de cellules gliales ou neuronales permettraient de tester cette hypothèse de neurotropisme du virus.

Scélrose en plaques et rétrovirus

Koprowski *et al.* [30] ont mis en évidence fin 1985 dans le sérum et le LCR de patients suédois ayant une sclérose en plaques (SEP) des anticorps réagissant faiblement avec des antigènes des rétrovirus humains de la famille

HTLV-I et HIV*. Des résultats similaires furent trouvés dans le sérum de patients originaires de Key West (Floride) ayant une SEP. De plus, par une technique d'hybridation in situ, ils montrèrent que des cellules en culture du LCR de ces patients contenaient parfois des ARN ayant une faible homologie avec le virus HTLV-I. Ces données firent suggérer qu'un rétrovirus humain proche, mais différent des virus HTLV-I, HTLV-II et HIV-I, pourrait être impliqué dans l'étiologie de la sclérose en plaques. Ces résultats furent infirmés par plusieurs équipes [31, 32], concernant aussi bien la présence d'anticorps anti-HTLV-I et HIV dans le sang ou le LCR que la détection d'ADN proviral ou d'ARN viral par hybridation in situ sur des coupes de cerveaux ou sur des lymphocytes périphériques*. Néanmoins, les techniques sérologiques utilisées par ces équipes étaient probablement moins sensibles que celles utilisées par Koprowski *et al.* et l'origine des patients était différente.

Récemment, une équipe japonaise [33] a mis en évidence, par *western blot*, dans le sérum de 12/46 sujets japonais ayant une

* Voir nouvelles *m/s* n° 3, vol. 2, p. 155 et n° 8, vol. 2, p. 463.

Origine	Nombre de cas	Sérologie HTLV-I (sérum + LCR)		Synthèse IgG intrathécale augmentée	Présence bandes oligoclonales
		ELISA	WB		
Martinique	16	+	+	11	11
Guadeloupe	1	+	+	1	1
Guyane	2	+	+	2	1
Haïti	1	+	+	1	1
Côte-d'Ivoire	2	+	+	2	2
Sénégal	1	+	+	1	1

Titres ELISA : sérum de 1/100 à 1/8000, LCR de 1/2 à 1/320.

RÉFÉRENCES

29. Tournier-Lasserre E, Gout O, Gessain A, *et al.* HTLV-I, brain abnormalities on magnetic resonance imaging, and relation with multiple sclerosis. *Lancet* 1987 ; ii : 49-50.
30. Koprowski H, De Freitas EC, Harper ME, *et al.* Multiple sclerosis and human T-cell lymphotropic retroviruses. *Nature* 1985 ; 318 : 154-60.
31. Hauser SL, Aubert C, Burks JS, *et al.* Analysis of human T-lymphotropic virus sequences in multiple sclerosis tissue. *Nature* 1986 ; 322 : 176-7.
32. Rice GPA, Armstrong HA, Bulman DE, Paty DW, Ebers GC. Absence of antibody to HTLV-I and III in sera of Canadian patients with multiple sclerosis and chronic myelopathy. *Ann Neurol* 1986 ; 20 : 533-4.
33. Ohta M, Ohta K, Mori F, Nishitani H, Saida T. Sera from patients with multiple sclerosis react with human T cell lymphotropic virus-I gag proteins but not env proteins — western blot analysis. *J Immunol* 1986 ; 137 : 3440-3.

Remerciements

Ce travail a bénéficié de l'aide du Cnrs (GS 410017), de l'Association pour la Recherche sur le Cancer (ARC, contrat 6071) et de l'Association « Virus Cancer Prévention Martinique ». Nous remercions pour leur aide et leurs conseils concernant les données cliniques les docteurs J.-C. Vernant, O. Lyon-Caen, L. Maurs, O. Gout, M. Strobel et C. Giordano et le docteur Caudie pour les données immunologiques du LCR (Tableau 1).

SEP, des anticorps de type IgG et IgM réagissant avec les antigènes codés par le gène *gag* (p15, p19, p24) du virus HTLV-I, avec absence d'anticorps contre les gp46 et gp62 du gène *env*, relançant ainsi le débat quant à l'origine rétrovirale (HTLV-I ou virus proche) de certaines formes de scléroses en plaques (SEP), au moins au Japon.

Conclusion

Ces données suggèrent que le virus HTLV-I, outre son rôle dans de rares leucémies et lymphomes humains, pourrait être impliqué dans la genèse de certaines neuro-myélopathies chroniques, fréquentes en zone tropicale et au Japon.

Seules des études comparables à celles menées sur le virus d'Epstein-Barr, impliquant cliniciens, épidémiologistes de terrain et hommes de laboratoires, permettront de mieux comprendre et de déterminer les cofacteurs qui interagissent entre eux pour aboutir, chez les individus infectés par HTLV-I, au développement des deux types de maladie : soit une leucémie T d'évolution aiguë, soit une neuromyélopathie d'évolution chronique. On ne peut cependant totalement exclure à ce jour que les deux maladies soient induites par des virus antigéniquement proches, mais différents ■

Summary

HTLV-I (human T-cell leukemia/lymphoma virus-I) is the first human retrovirus. It was isolated in 1980 from a patient with a cutaneous T-cell lymphoma. This lymphotropic type C retrovirus, with a specific tropism for the CD4⁺ T-cells, is associated with adult T-cell leukemia, a rare form of lymphoproliferative disease endemic in south western Japan, Caribbean region and Africa. In these areas, HTLV-I is endemic with an antibody prevalence increasing with age. In 1985, we described an association between HTLV-I and a chronic neuromyelopathy of unknown origin, named tropical spastic paraparesis, endemic in tropical areas. These data were soon confirmed in other tropical regions and south west Japan, areas endemic for HTLV-I. The possible neurotropism or neurovirulence of this retrovirus is discussed.

TIRÉS A PART

G. de Thé : laboratoire d'épidémiologie et immunovirologie des tumeurs, faculté de médecine Alexis Carrel, rue G. Paradin, 69372 Lyon Cedex 8.