



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année : 2021

Thèse N°:91

LES INFECTIONS RESPIRATOIRES À BOCAVIRUS HUMAIN (HBOV1) CHEZ L'ENFANT

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame BEN AABOU Meryam

Née le 21 /10/1996 à Taroudant

***Pour l'obtention du diplôme
De Docteur en Pharmacie***

Mots Clés: Bocavirus humain, Enfant, Infections respiratoires, Tests moléculaires

Membres du jury :

JURY

Pr. ZOUHDI MIMOUN

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

Pr. Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Pr. Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

JUGE

Pr. Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

JUGE

Pr. Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

JUGE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003- 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général :

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne - <i>Doyen de la FMPR</i>
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <i>Méd. Chef Maternité des Orangers</i>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <i>Dir. du Centre National PV Rabat</i>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <i>Doyen de FMPT</i>
Pr. BENSOUA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
Pr. BENRAIS Nozha	Biophysique

Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - **Directeur du CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie -Obstétrique
Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**

Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
*Enseignant militaire
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique

Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMPAbulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI AlMontacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie-*Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie

Pr. BENAMOR Jouda
 *Enseignant militaire
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik

 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra

*Enseignant militaire

Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
Directeur Hôp. Des Enfants Rabat
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie -Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*

*Enseignant militaire

Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila

*Enseignant militaire

Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie

Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie

Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *

*Enseignant militaire

Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire
Directeur Hôpital Ibn SinaMarr.

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique

Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ezzohra *
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

*Enseignant militaire

Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
*Enseignant militaire
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *

*Enseignant militaire

Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne *Directeur ERSSM*
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie-Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique

Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation

Pr. EL ALAOUI MHAMDI
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi Anesthésie-
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSNGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed *
Pr. LATIB Rachida
*Enseignant militaire

Mouna Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Ady
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDIANASS*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

*Enseignant militaire

Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

*Enseignant militaire

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUKAbdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIRKhalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAHAnatomie
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEFAnatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDLYASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique

Néphrologie

Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

Pr. EN-NAFAA ISSAM*	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL*	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED*	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

2 -ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
*Enseignant militaire	
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

*Enseignant militaire

PROFESSEURS HABILITES :

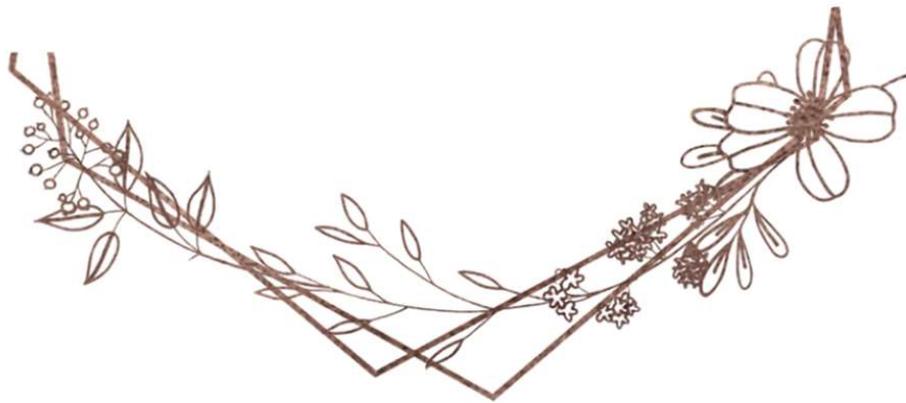
Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI LallaChadia	Biochimie-chimie
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr .EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

*Enseignant militaire

Mise à jour le 09/04/2021
KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR



Dédicace



Je dédie cette thèse à...

باسم الله الرحمن الرحيم الجاعل لكل داء دواء

الحمد لله الذي بعزته وجلاله تتم الصالحات، يا رب لك الحمد كما ينبغي لجلال وجهك وعظيم سلطانك
الحمد لله بعدد ملء السماوات و الأرض وعدد ما أحاط به قلمك وما أحصاه كتابك وبعدد ما سبح الملائكة

حول عرشك العظيم

أحمدك حمد عبد معترف بالعجز و التقصير وأشكرك على نعمك وفضلك وكرمك علي يا الله
واشهد أن لا اله إلا الله وحده لا شريك له واشهد أن محمد عبده و رسوله المبعوث بالهدى المنير صلى الله عليه

وسلم

A la mémoire de ma Mère

Zahra zakari

Aucun mot ne peut exprimer le vide et le chagrin que je ressens en ton absence.
J'aimerais vraiment que tu sois à mes côtés à cette étape importante de ma vie.

Mais Dieu t'a aimé et t'a emmené à lui plus tôt.

الحمد لله

Je te dédie ce très modeste travail et j'espère que tu es fière de moi maman.

Je t'aime maman.



A mon très cher père

Ben Aabou Ali

Mes mots et mes phrases ne peuvent jamais exprimer le respect et l'estime que j'ai pour toi. Ta fatigue et tous les efforts que tu as faits pour nous élever et nous éduquer, moi et mes sœurs, depuis la mort de ma mère, je ne les oublierai jamais.

Tes prières ont été un grand soutien pour moi pendant ce long parcours. Que Dieu, tout puissant, te garde, te garantisse une bonne santé, une longue vie et que tu restes la torche qui éclaire mon chemin.

A mes très chères sœurs

Fatima, Nadia, Rachida, Najat, Assma

Aux cinq fleurs qui ornent ma vie et me donnent l'espoir et la motivation. C'est un plaisir de vous remercier pour votre présence et votre amour durable. Vous êtes un trésor, un cadeau inestimable qui illumine ma vie jour après jour et qui lui donne un sens.

Merci pour vos conseils, votre amour inconditionnel, votre soutien infini et vos sacrifices. Sans vous, je n'aurais pas pu passer à travers les moments difficiles, vous m'avez soutenu à chaque étape.

Cette thèse est spécialement dédiée à vous mes amours, merci d'être les meilleures sœurs, ma gratitude envers vous est infinie.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et que je sois toujours la sœur dont vous serez fiers.



A mes beaux-frères Mouhcine Mustapha, Elkamali Mhand,

Toubou Samir, Ben aabou Mounir

Je vous remercie énormément pour votre soutien
J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés, et je vous souhaite beaucoup
de bonheur et de réussite pour vous et vos enfants.

Une spéciale dédicace à toi Mustapha, tu es toujours comme un grand frère
pour moi. Merci de m'avoir soutenu. Je te dédie ce travail en témoignage de mes
sentiments les plus profonds.

A Ma plus belle rencontre, Mon très cher Mari

Dr. EL Hamdaoui Omar

Mon très cher amour, ton amour fait tout le mérite de mon bonheur et je souhaite
que tu sois à mes côtés jusqu'aux derniers jours de ma vie.

Je remercie Dieu d'avoir fait croiser nos chemins.

Merci de représenter tant de belles choses pour moi.

A notre amour que je voudrais être éternel.

Je prie Dieu de protéger notre attachement mutuel.

Ton amour est un Don du Dieu...Je t'aime.

A ma seconde famille EL Hamdaoui

Merci pour votre gentillesse, et votre grand cœur. J'ai trouvé en vous une
seconde famille, si aimable et si chaleureuse.

Que Dieu vous destine une vie pleine de bonheur



A ma très chère amie Dr. Hmidou Fatima

Ton amitié m'est très précieuse, nous avons, Toi et moi, vécu pas mal d'aventures tout au long de notre parcours scolaire. Je suis fière de notre fidélité en amitié, je suis impatiente de partager encore beaucoup d'autres moments fantastiques avec toi. Merci beaucoup d'avoir être présent quand j'en avais le plus besoin, et de m'avoir tant soutenue et encouragée.

À mes chères amies

Je vous remercie de tout mon cœur, Pour tous les moments que nous avons partagés ensemble, de joie ou de malheur, merci pour votre aide et votre soutien. Une spéciale dédicace à mes amants Dr.Douhan Hassana, Dr.Douini Mariya, Dr.Edarkaoui Khadija, Dr. Abatour Latifa, Dr. Nassiri Hajar
Je vous adore beaucoup beaucoup...





A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
PROFESSEUR ZOUHDI MIMOUN
PROFESSEUR DE MICROBIOLOGIE

Vous nous faites l'honneur d'avoir aimablement accepté la
présidence de notre jury de thèse.

Je vous remercie vivement. Votre grande gentillesse, Vos
compétences professionnelles ainsi que vos qualités humaines vous
valent une extrême admiration et un profond respect.



A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE
PROFESSEUR SEKHSOKH YASSINE
PROFESSEUR DE MICROBIOLOGIE

C'est avec un grand plaisir que je suis parmi vos étudiants.
De la qualité de l'enseignement que vous nous avez transmis, je garde
un souvenir inoubliable. Nous ne saurons jamais comment vous
exprimer notre plus profonde gratitude.
Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de m'encadrer dans ce
travail sans aucune hésitation,
Veuillez trouver dans cette œuvre, cher maître, le témoignage et
l'expression de mes sentiments.



A NOTRE MAITRE JUGE DE THESE
PROFESSEUR TELLAL SAÏDA
PROFESSEUR EN BIOCHIMIE.

Nous vous remercions pour vos conseils, vos moments précieux et pour les astuces que vous nous avez données tout au long de notre cursus.

Je suis très honoré, mon professeur, et je vous dédie ce travail pour mon amour envers vous.



A NOTRE MAITRE JUGE DE THESE
PROFESSEUR GAOUZI AHMED
PROFESSEUR EN PEDIATRIE

Merci beaucoup, Professeur, d'avoir accepté d'être parmi les juges, je n'oublierai jamais votre faveur. Je suis vraiment honoré.
Permettez-moi d'exprimer ma gratitude et mon profond respect envers
vous.



**A NOTRE MAITRE JUGE DE THESE
PROFESSEUR CHADLI MARIAMA
PROFESSEUR DE MICROBIOLOGIE**

Nous sommes très heureux que vous ayez accepté d'être parmi les
juges de notre travail.

C'est un honneur pour nous cher Professeur.

Veillez trouver ici, cher professeur, le témoignage de notre gratitude
et de nos sincères sentiments.



LISTE DES ABREVIATIONS

- AAV** : Adeno-associated virus
- ANP** : Aspiration nasopharyngés
- B19** : Parvovirus humain
- BPV** : Parvovirus bovin
- DDR** : Réponse de dommage de l'ADN
- HAE** : Epithélium primaire des voies respiratoire humaines
- HAE-ALI** : Epithélium primaire des voies respiratoire humaines – interface air liquide
- HBoV** : Bocavirus humain
- HLH** : Lymphohistiocytose hémophagocytaire
- HMPV** : Métapneumovirus
- IFN 1** : Interféron de type 1
- IL** : Interleukine
- INH** : Institut national d'hygiène
- IRF-3** : Facteur de régulation des interférons
- LEH** : Epingle à cheveux droite
- MRA** : Maladie respiratoire aigue
- MVC** : Virus minute canin
- NF-KB** : Facteur nucléaire -kappa B
- NP1** : Phosphoprotéine nucléaire 1
- NS1** : Protéine non structurale 1
- ORF** : Cadre de lecture ouvert
- PCR** : Réaction en chaîne par polymérase
- PI3KKs** : Phosphatidylinositol 3-kinase
- REH** : Epingle à cheveux gauche
- RV** : Rhinovirus humain

TDM : Tomodensitométrie thoracique

TH : Lymphocyte T helper (auxiliaire)

VP : Protéine virale

VRS : Virus respiratoire syncytial

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Classification des Parvoviridae	4
Figure 2: Représentation de la surface de la structure cryo-construite de la capsid de HBoV1	5
Figure 3: Observation par microscope électronique de HBoV dans trois échantillons différents.....	6
Figure 4: Représentation schématique de la capsid de HBoV	7
Figure 5: Organisation génomique de HBoV1	8
Figure 6: Carte schématiques des génomes des Bocavirus humain HBoV1, HBoV2, HBoV3, HBoV4.	9
Figure 7: Structures des répétitions terminales palindromiques du Bocavirus humain	10
Figure 8: Cycle infectieux des Parvoviridae	12
Figure 9: Modèle alternatif proposé pour la réplication de l'ADN du Bocavirus humain	13
Figure 10: Carte génétique du Bocavirus humain	15
Figure 11: Distribution mensuelle des cas positifs pour le HBoV de janvier 2018 à janvier 2020.....	20
Figure 12: Répartition selon l'âge des patients séropositifs pour le HBoV entre 2018 et 2020	21
Figure 13: Présentation schématique du cycle de vie du HBoV.	22
Figure 14: Vue d'ensemble de la transmission zoonotique présumée des Bocavirus animaux à la population humain.	23
Figure 15: Distribution géographique du HBoV1 détecté chez les patients souffrant de maladies respiratoires, gastro-intestinales en 2019	28
Figure 16: Réponse immunitaire cellulaire et humorale en cas d'infection par le HBoV	32
Figure 17: Stratégies d'évasion à l'immunité utilisées par le HBoV	34
Figure 18: Perte de cils dans les cellules infectées par le HBoV par rapport aux cellules infectées par d'autres virus	36
Figure 19: Schéma simplifié des étapes de la PCR classique	45

Figure 20: Schéma temporel des variables cliniquement pertinentes au cours de l'évolution d'une primo-infection aigue par le HBoV1	47
Figure 21: Radiographie pulmonaire du patient atteint du bocavirus humain 1	50
Figure 22: Image tomodensitométriques d'un patient atteint du HBoV1, sans maladie sous-jacente marquée, admis avec de la toux et de la fièvre	51

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Concentrations virucides de huit désinfectants	18
Tableau II: Distribution mondiale de l'infection à bocavirus humain dans les infections et coi-infections respiratoires dans le monde de 2005 à 2016	26
Tableau III: Distribution mondiale de l'infection à bocavirus humain dans les infections gastro-intestinales et les coi-infections dans le monde entier de 2005 à 2016	27
Tableau IV: Méthode d'échantillonnage en cas d'infection par le bocavirus humain	44

SOMMAIRE

Introduction	1
I. Historique :.....	2
II. Caractères virologiques :.....	3
1. Taxonomie.....	3
2. Propriétés structurales	4
3. Génome	7
4. Réplication	11
4.1. Mode de réplication	12
4.2. Transcriptome de HBoV	14
5. Caractères génétiques	16
6. Caractéristiques physicochimiques	17
6.1. Sensibilité aux médicaments.....	17
6.2. Sensibilité aux désinfectants	17
6.3. Inactivation physique	18
III. Caractères épidémiologiques.....	19
1. Prévalence du Bocavirus humains.....	19
2. Répartition saisonnière de la détection du Bocavirus humain	19
3. Répartition selon l'âge	21
4. Transmission	21
5. Facteurs favorisants.....	24
6. Persistance.....	25
7. Situation Epidémiologique Mondiale.....	25

IV.	Mécanismes physiopathologiques.....	28
1.	Réponse immunitaire générale.....	29
1.1.	Réponses des lymphocytes T et B aux bocavirus humain.....	29
1.2.	Mécanisme d'évasion.....	33
2.	Tropisme viral.....	35
3.	Pathogenèse.....	35
V.	Manifestations cliniques.....	37
1.	Symptômes associés à une infection par bocavirus humain.....	37
2.	Bocavirus humain et maladies des voies respiratoires chez l'enfant.....	38
3.	Rôle possible des co-infections.....	39
4.	Bocavirus humain chez les patients immunodéprimés.....	41
5.	Bocavirus humain et affections respiratoires.....	41
VI.	Diagnostic.....	43
1.	Biologie.....	43
1.1.	Phase pré-analytique.....	43
1.2.	Diagnostic virologique spécifique.....	44
1.3.	Diagnostic virologique non spécifique.....	48
2.	Radiologie.....	49
2.1.	Radiographie pulmonaire.....	49
2.2.	Tomodensitométrie thoracique.....	51
VII.	Prise en charge thérapeutique.....	52
1.	Antalgiques.....	52
2.	Bronchodilatation.....	52
3.	Assistance respiratoire.....	52

4. Corticothérapie	52
5. Antibiothérapie.....	52
Conclusion.....	53
RESUME.....	54
Références	57

INTRODUCTION

Les maladies respiratoires aiguës (MRA) représentent une grande proportion de toutes les morbidités aiguës ainsi que des décès dans le monde, parmi lesquelles l'infection virale aiguë des voies respiratoires est la principale cause (environ 80 %). Bien que ces infections soient souvent sans conséquences délétères majeures chez le sujet sain, elles génèrent des coûts importants en termes de soins et la prise en charge mais aussi en termes de perte de productivité. Certains groupes de population sont particulièrement sensibles à ces infections virales, comme les très jeunes enfants, les personnes âgées et les patients immunodéprimés. Les agents étiologiques les plus fréquemment rencontrés sont le virus respiratoire syncytial (VRS) et les virus de la grippe (grippe A et B), mais aussi les adénovirus, les virus parainfluenzae, les rhinovirus et les coronavirus humains [1], et plus récemment, un nouveau coronavirus 2019-nCoV [2].

Cependant, dans une grande partie des maladies respiratoires communautaires, l'agent étiologique reste inconnu. Chez les enfants de moins de cinq ans, la mortalité globale combinée de la grippe et du VRS atteint 300 000 décès chaque année. D'autres virus respiratoires, tels que l'adénovirus et le rhinovirus, sont associés à une mortalité plus faible, mais à une morbidité importante, entraînant un énorme fardeau économique. Les coronavirus ré-émergents susceptibles de provoquer des épidémies ou des pandémies, tels que le coronavirus, ont constitué une grande menace pour la santé publique mondiale.

En 2005, une équipe suédoise a identifié un nouveau virus respiratoire en utilisant une approche moléculaire originale. Les résultats de l'analyse des séquences et la structure génomique ont montré la similitude phylogénétique de ce nouveau virus avec deux autres virus de genre bocavirus: virus minute canin (MCV) et le parvovirus bovin (BPV). Ce sont des virus du genre bocavirus appartenant à la sous-famille des Parvovirinae, de la famille des Parvoviridae. Par conséquent, le nom de bocavirus humain a été proposé (HBoV) [3].

Le HBoV a été isolé pour la première fois dans des prélèvements respiratoires d'enfants atteints d'infections des voies respiratoires inférieures, ce qui suggère que ce virus est l'agent étiologique de ces pathologies. Les manifestations cliniques des infections par le HBoV sont diverses, allant d'un simple rhume à une bronchopneumonie ou une exacerbation de l'asthme et une infection grave des voies respiratoires. Le HBoV a été fréquemment co-détecté avec

d'autres virus ou agents pathogènes respiratoires chez 40 à 75 % des patients, Cette co-détection virale a déclenché un débat sur le rôle du HBoV en tant que véritable pathogène respiratoire, mais de nouvelles preuves ont confirmé la pathogénicité du HBoV. Dans une étude prospective récente, le HBoV était le quatrième agent pathogène le plus fréquent chez les enfants hospitalisés pour des infections des voies respiratoires.

Dans ce travail, nous examinons les connaissances actuelles et les découvertes récentes sur la taxonomie, la biologie, l'épidémiologie, la pathogenèse et les méthodes de diagnostic du HBoV, afin d'établir la relation entre les infections respiratoires aiguës chez l'enfant et le HBoV1 [4,5].

I. HISTORIQUE :

En 2005, Allander et al [6] ont signalé la découverte d'un parvovirus humain non identifié auparavant. En utilisant une technique de criblage moléculaire appelée DNase-SISPA (DNase sequence-independent single primer amplification), ces chercheurs suédois ont amplifié de manière non spécifique des séquences génétiques à partir d'échantillons respiratoires groupés provenant de personnes souffrant de maladies des voies respiratoires. Ces échantillons groupés ont été traités par filtration et centrifugation pour isoler les particules virales avant l'amplification par PCR. Le séquençage des amplicons clonés a révélé la présence d'une nouvelle séquence d'ADN qui ressemblait le plus au génome des virus de la famille des Parvoviridae. Cette nouvelle séquence était très proche, bien que distincte, des deux membres du genre bocavirus (bovin/canin) [3]. Le nom bocavirus a été dérivé des deux membres principaux de ce genre, un virus bovin (Bo) et un virus canin (ca), et ce nouveau virus a été désigné comme le bocavirus humain.

En 2009, trois autres sous-types de HBoV ont ensuite été identifiés dans des échantillons de selles humaines, nommés HBoV2, HBoV3 et HBoV4 pour les différencier du premier sous-type isolé, nommé HBoV1. Notamment, des études portant sur des échantillons respiratoires et fécaux ont montré la présence du HBoV en association avec d'autres pathogènes potentiels [7], ce qui a conduit à l'hypothèse selon laquelle le virus pourrait être un passager inoffensif plutôt qu'un véritable pathogène [8]. En outre, le virus a été détecté dans d'autres échantillons biologiques, notamment le sang [9], la salive [8], les fèces et l'urine [10],

ainsi que dans des échantillons environnementaux, notamment l'eau de rivière [11] et les eaux usées [12]. À l'inverse, des recherches récentes ont soulevé des inquiétudes quant à sa présence dans la médecine transfusionnelle [13].

II. CARACTERES VIROLOGIQUES :

1. Taxonomie

Type : virus

Famille : Parvoviridae

Sous-famille : Parvovirinae

Genre : Bocavirus

Espèce : bocavirus humain

Le bocavirus humain fait partie des parvoviridae, le terme parvovirus évoque des virus de petites tailles. Les Parvoviridae incluent deux sous-familles, Densovirinae qui infecte principalement les animaux, et Parvovirinae, qui se compose elle-même de plusieurs genres.

Le genre Parvovirus comprend de nombreuses espèces pathogènes chez les animaux notamment les porcs, les carnivores domestiques mais également certains rongeurs et palmipèdes (parvovirus porcin, virus de la panleucopénie féline, parvovirus canin 1 et 2, parvovirus du canard, virus entérique du vison...). Le genre Erythrovirus infecte principalement les humains et comprend des espèces qui ont un tropisme pour les érythrocytes tel que le parvovirus B19.

Le genre Dependovirus regroupe essentiellement les adeno-associated virus(AAV) qui sont des virus défectifs.

Le genre Bocavirus regroupe trois représentants, le virus minute canin (MVC) et le parvovirus bovin (BPV) et le bocavirus humain(HBoV) [14].

Parvoviridae	Densovirinae	Densovirus Iteravirus Brevidensovirus Pefudensovirus	Nombreuses espèces infectant les arthropodes
		Parvovirus	Parvovirus canins 1 et 2 CPV-1, 2 Virus minute murin MMV Parvovirus porcin PPV Virus entérique du vison MEV Maladie aléoutienne du vison AMDV Virus de la panleucopénie féline FPV Parvovirus de l'oie GPV Parvovirus du canard DPV
	Parvovirinae	Erythrovirus	Parvovirus B19* Parvovirus VX et V9* Nombreux érythrovirus animaux
		Dependovirus	Adeno-associated Virus AAV
		Bocavirus	Parvovirus bovin BPV Virus minute canin MVC Bocavirus humain* HBoV
*Virus isolés chez l'homme			

Figure 1: Classification des Parvoviridae [14].

2. Propriétés structurales

Le bocavirus humain est un virus non enveloppé qui apparaît en microscopie électronique avec un aspect icosaédrique (figure3), de diamètre généralement compris entre 18 et 26 nm, et qui contient une seule molécule d'ADN linéaire de sens négatif ou positif à simple brin.

Le génome complet a une longueur d'environ 4000 à 6000 nucléotides [15], composé de trois cadres de lecture ouverts, les deux premiers codant pour les protéines non structurales (NS1) et la phosphoprotéine nucléaire (NP1) et le troisième codant pour les protéines de capside virales (VP1 et VP2) [16].

La protéine VP2 étant la protéine majeure de la capside des parvoviridae [17]. Il est phylogénétiquement proche du parvovirus bovin et du virus minute canin [16].

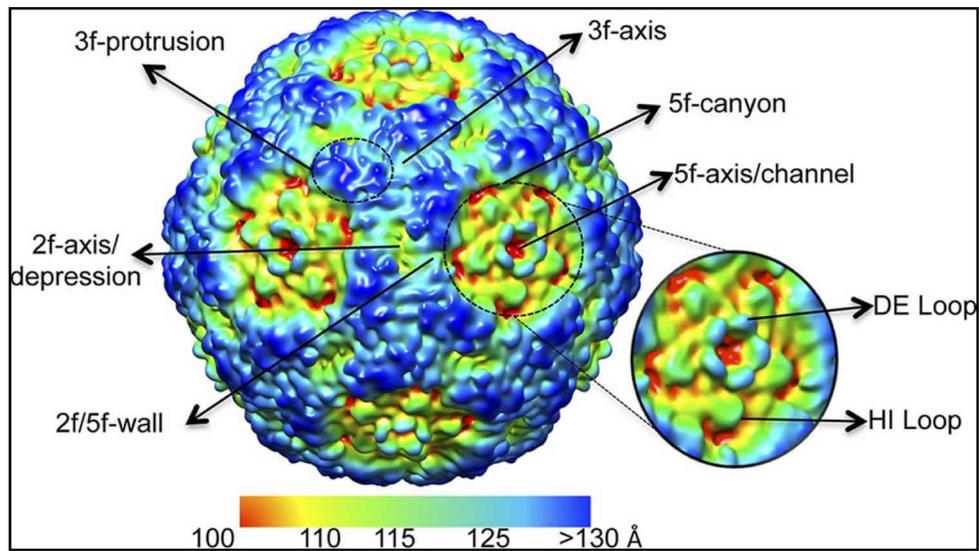


Figure 2: Représentation de la surface de la structure cryo-construite de la capside de HBov1 [18].

L'image est coupée de façon radiale en profondeur comme indiqué dans la clé de couleur, et visualisée sur les deux axes. Les flèches indiquent les axes de symétrie icosaédriques et les caractéristiques de surface [18].

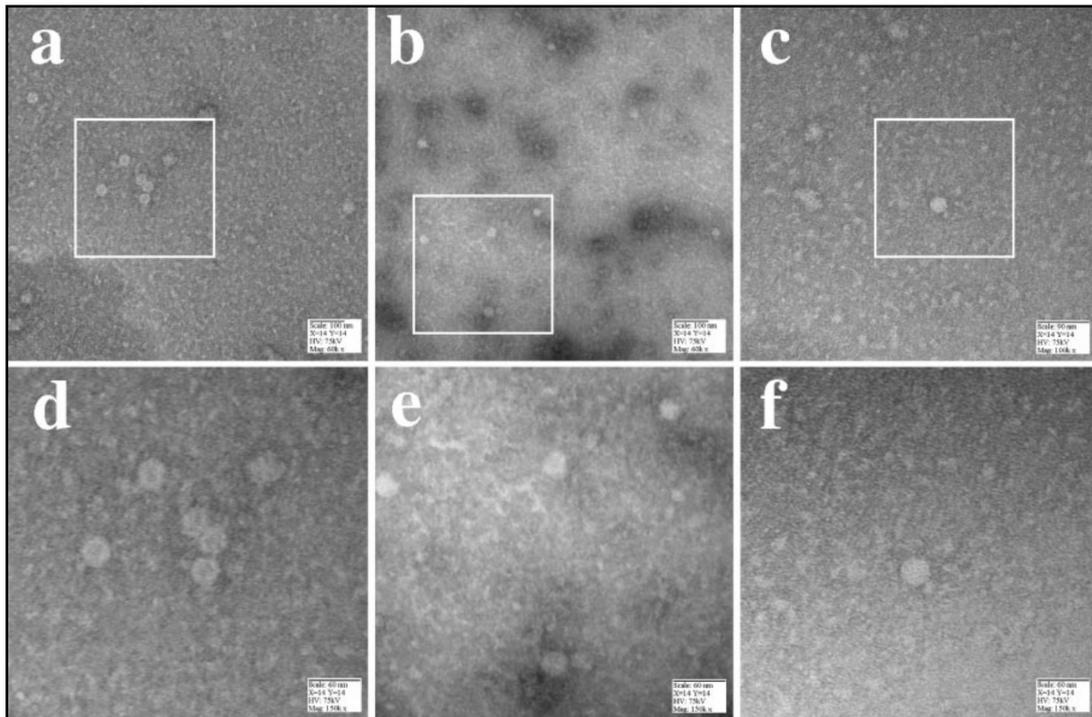


Figure 3: Observation par microscope électronique de HBoV dans trois échantillons différents

(a,b,c),visualiser après une coloration négatif avec de l'acétate d'uranyl à 4%,observée à un grossissement de $\times 60\,000$ (aetb) , $\times 100\,000$ (c) et $\times 150\,000$ (d,e et f).les cases en blanc dans le micrographie a,b et c sont agrandies dans les micrographies d ,e et f respectivement [19].

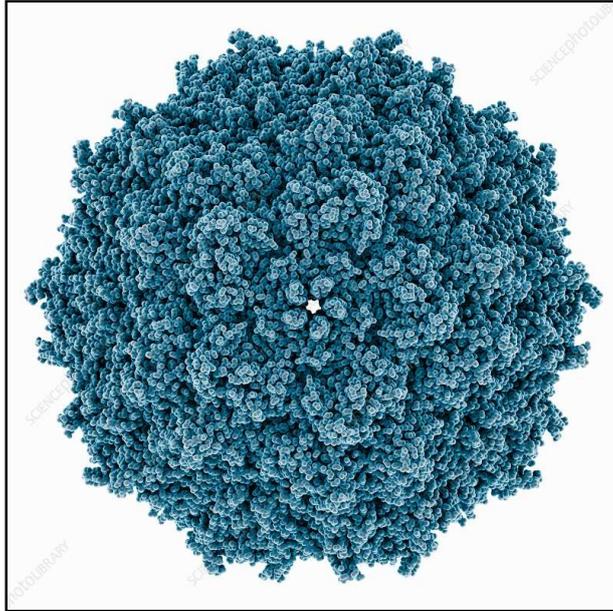


Figure 4: Représentation schématique de la capside de HBV [20].

Le HBV partage la plupart de la caractéristique de la surface de sa capside avec les deux autres parvovirus humains (B19 et AAV2) [17].

3. Génome

Les Parvoviridae sont de petits virus non développés, avec une symétrie de capside icosaédrique ($T=1$), qui résiste au pH, aux températures élevées ($\approx 50\text{ }^{\circ}\text{C}$), et aux certains solvants et détergents.

Et un génome d'ADN monocaténaire linéaire de 5 kb de long, avec des structures palindromiques en épingle à cheveux. Le génome contient principalement des séquences codant pour des protéines non structurales à l'extrémité 5' du génome, gènes NS1 et gène NP-1.

Puis une succession de cadres de lecture à l'extrémité 3, Codant pour les protéines de capsid VP1 et VP2. Ces protéines, qui se regroupent pour donner au virus un aspect icosaédrique [21].

Le génome de HBV possède une similarité génomique avec le parvovirus bovin et le virus de la minute canin [16], et comme celui de tous les membres de genre bocavirus le

génomique contient trois cadres de lecture ouverts **ORF1** et **ORF2** et **ORF3**, deux cadres de lecture ouverts pouvant coder les protéines non structurales (NS et NP-1) et un codant les protéines de la capsid virale, VP1 et VP2 ; la séquence VP2 est imbriquée dans VP1. La fonction de la protéine NS1 du HBoV est inconnue, mais on pourrait spéculer sur son rôle dans la réplication de l'ADN du HBoV, puisque la protéine apparentée dans d'autres parvovirus est susceptible d'être impliquée dans la liaison et l'hydrolyse des nucléosides triphosphates et d'avoir une activité hélicase. Le NP-1 est absent chez les autres parvovirus et sa fonction est inconnue. Comme prévu, la séquence codante déduite pour les protéines structurales VP1 et VP2 de différents isolats a montré une grande variabilité par rapport aux séquences codantes des protéines non structurales NS1 et NP-1, ce qui reflète le caractère plus immunogène des protéines associées au virion [15].

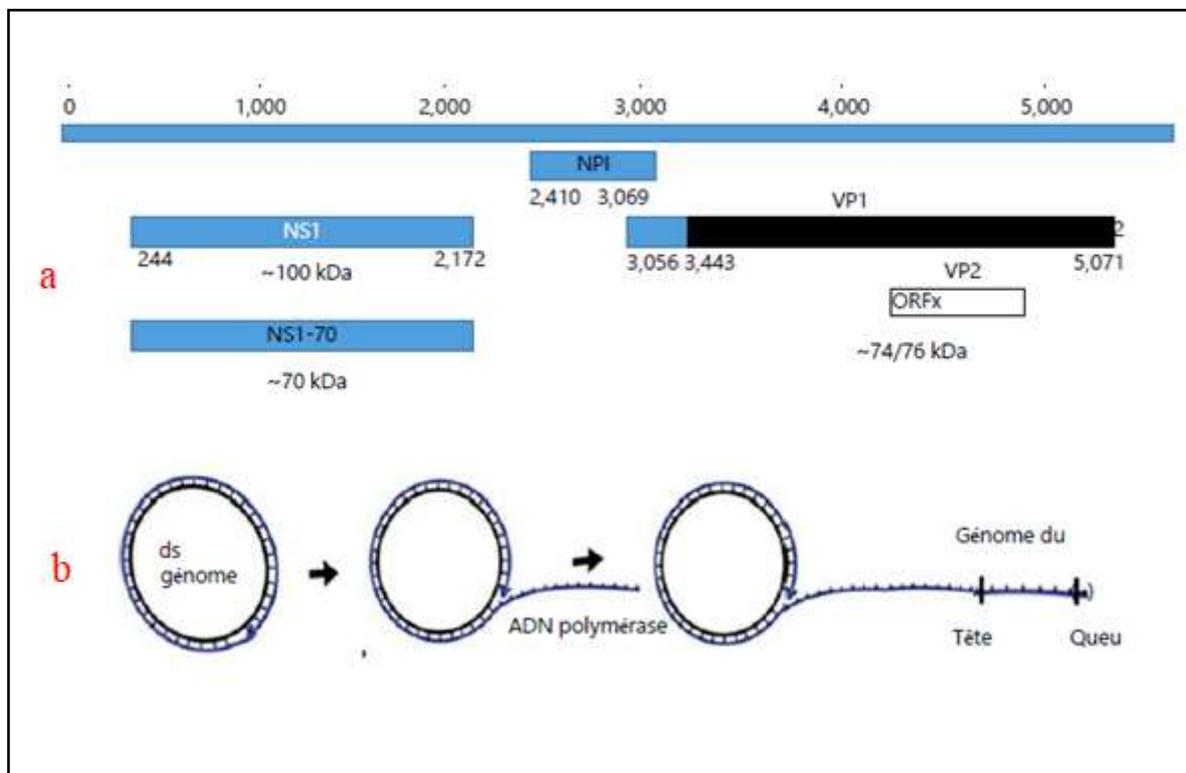


Figure 5: Organisation génomique de HBoV1

(a) Organisation génomique de HBoV1. Les gènes codant pour les protéines NS1, NP1 et VP1/VP2 (protéines de capsid), ainsi que les principaux ORF sont indiqués. (b) Modèle classique proposé du cercle roulant de la réplication de l'ADN du HBoV [22].

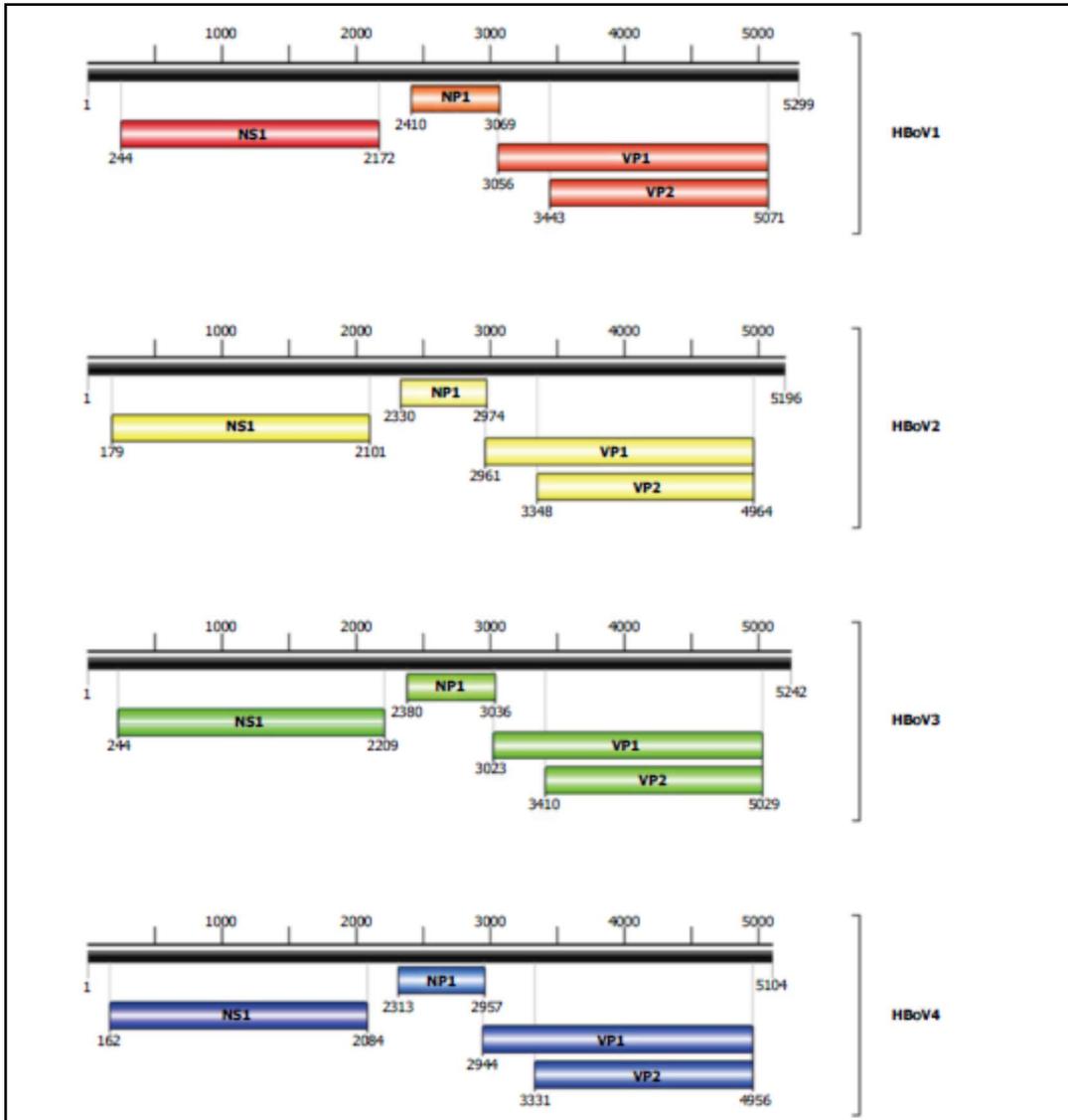


Figure 6: Carte schématiques des génomes des Bocavirus humain HBoV1, HBoV2, HBoV3, HBoV4 [23].

De manière similaire à HBoV1, tous les nouveaux génomes de HBoV2, 3 et 4 ont codé 3 grands cadres de lecture ouverts (ORF). L'ORF de gauche code la protéine non structurale (NS), l'ORF du milieu code NP1, et l'ORF de droite code les protéines de capsid VP1/VP2 qui se chevauchent. Des motifs conservés associés à la réplication en cercle roulant, à l'hélicase et à l'ATP-ase ont été identifiés au sein de la protéine NS. Le NP1 est une protéine hautement phosphorylée dont la fonction est actuellement indéterminée, le NP1 diffère en longueur entre les espèces, allant de 214 à 219 acides aminés [24].

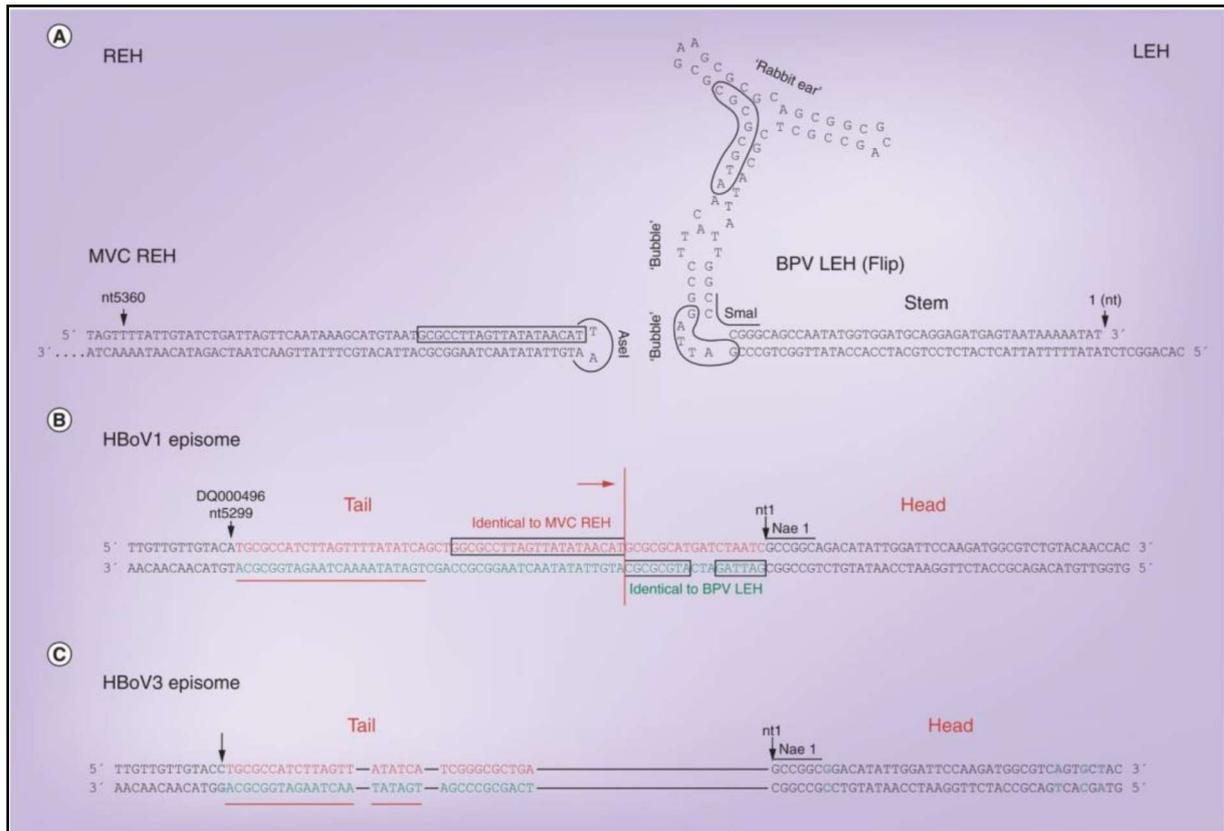


Figure 7: Structures des répétitions terminales palindromiques du Bocavirus humain[25].

(A) Les structures de la MVC REH et de la BPV1LEH sont représentées par des séquences identiques à celles de la HBoV dans des encadrés. **(B)** La nouvelle séquence identifiée de la jonction tête-bêche du HBoV est indiquée entre les flèches verticales [26]. Des séquences identiques sur le MVC REH ou le BPVLEH sont encadrées. Les séquences identiques à

l'épisome HBoV3 sont soulignées. (C) La jonction tête-bêche de HBoV3 est indiquée entre les flèches verticales. Les séquences identiques à la jonction tête-à-queue HBoV1 sont soulignées et les nucléotides différant de la séquence HBoV1 sont indiqués en gris [6].

4. Réplication

La réplication des parvovirus dépend de la phase S des cellules infectées car le génome simple brin de ces derniers ne permet pas la transcription et dépend de la machinerie de réplication de l'ADN de la cellule hôte. À l'exception de HBoV qui s'amplifie dans les cellules épithéliales des voies respiratoires au repos mitotique [27].

Concernant le HBoV1 le mécanisme de réplication reste insaisissable, En raison de l'absence de culture de laboratoire ou de modèle animal. Sur la base d'analyses phylogénétiques, il a été supposé que le HBoV comme tous les membres de la famille Parvoviridae, suit le modèle de l'épingle à cheveux roulante pour sa réplication. Dans ce modèle de réplication, les intermédiaires de réplication sont des concaténaires ayant une structure tête à tête ou queue à queue, formant des génomes de progéniture emballés dans de nouvelles particules virales. De plus, au cours d'une infection naturelle, le HBoV s'établit dans les cellules hôtes en formant des épisomes circulaires fermés extra-chromosomiques [22].

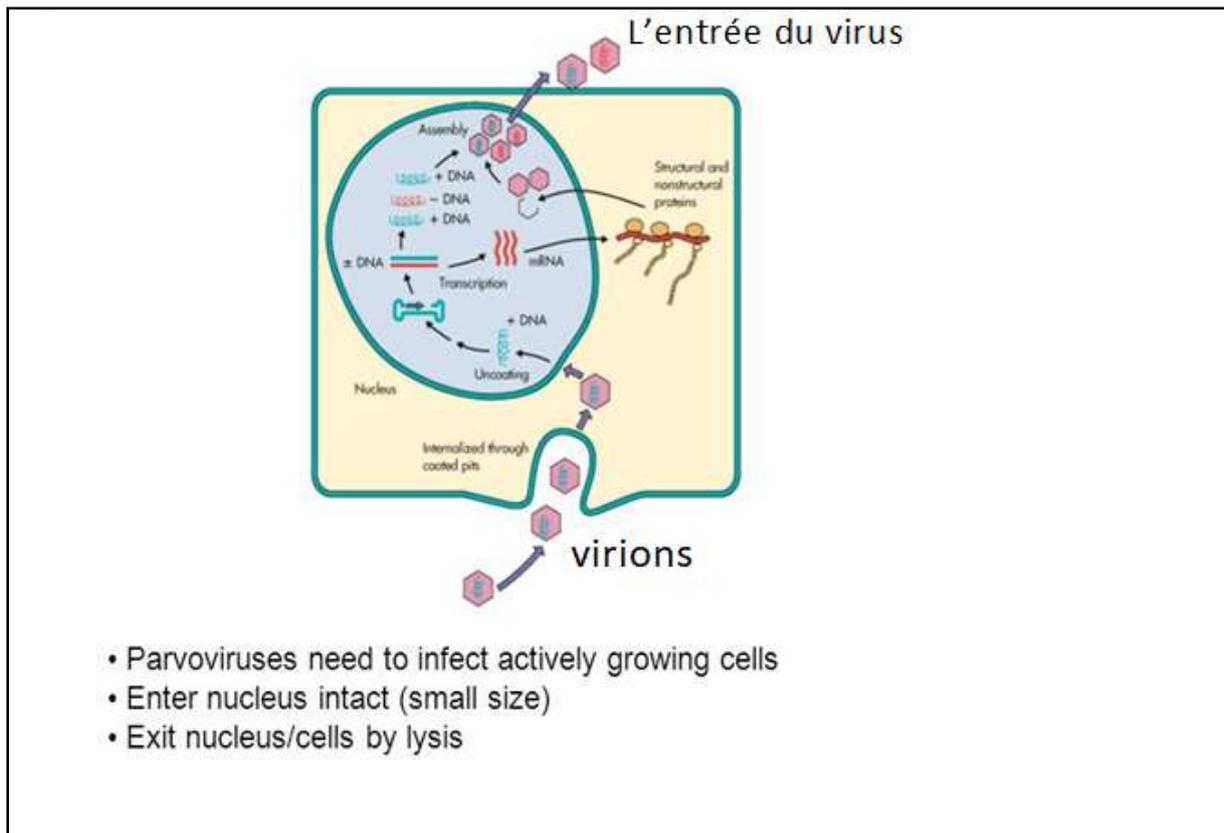


Figure 8: Cycle infectieux des Parvoviridae [28].

4.1. Mode de réplication

Avant le début de n'importe quelle réplication, les parvovirus (Parvoviridae) doivent d'abord pénétrer la cellule. Par la voie de l'internalisation l'endocytose clathrin-assistée Le virion entre donc dans le cytoplasme par perméabilisation de la membrane endosomale de l'hôte, et atteint le noyau par le transport microtubulaire [29,31].

Afin de reproduire leur matériel génétique, le virus doit recruter et assembler des facteurs de réplication à une origine de réplication. Les protéines non-structurelles de réplication (NS) représentent les protéines virales principales qui identifient les origines de réplication dans les répétitions terminales.

Puisque le génome est un ADN monocaténaire, aucune polymérase spéciale n'est nécessaire pour la réplication, ainsi même l'acide nucléique viral nu est infectieux. Cette copie unique de l'ADN est initialement convertie en une plaque intermédiaire de réplication duplex par des protéines cellulaires.

La transcription de l'ADN nouvellement formé donne naissance à des ARNm viraux qui sont ensuite traduits en protéines virales. Elle produit un ensemble de transcrits matures [27,32].

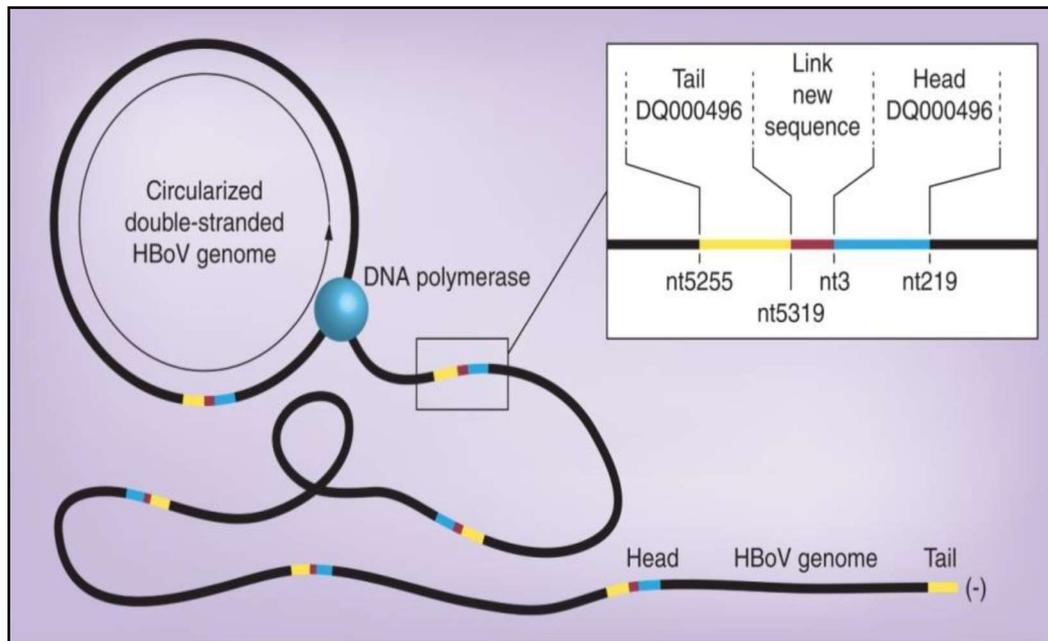


Figure 9: Modèle alternatif proposé pour la réplication de l'ADN du Bocavirus humain [25].

Le HBoV1 in vitro infecte l'épithélium primaire des voies respiratoires humaines (HAE) bien différencié/polarisé et cultivé à l'interface air-liquide (HAE-ALI). Bien qu'il soit bien connu que la réplication autonome des Parvoviridae dépende de la phase S de la cellule hôte, le génome du HBoV1 s'amplifie efficacement dans les cellules épithéliales des voies respiratoires au repos mitotique des cultures d'HAE-ALI. L'analyse de l'ADN du HBoV1 dans les cultures de HAE-ALI infectées a révélé que le HBoV1 amplifie son génome d'ADNs en suivant un mécanisme typique de réplication de l'ADN en épingle à cheveux du parvovirus. Notamment, l'infection par le HBoV1 de l'HAE-ALI déclenche une réponse de dommage de l'ADN (DDR) avec l'activation des trois kinases liées au Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3KKs) Il a été constaté que l'activation des trois PI3KK est nécessaire pour l'amplification Du génome du HBoV1 et, plus important encore, deux ADN polymérases de la famille Y, Pol η et Pol κ , ont été identifiées comme étant impliquées dans l'amplification du génome du HBoV1. Dans l'ensemble, la synthèse d'ADN de bocavirus humain (amplification du génome)

dans des cellules non divisées, dépend des dommages causés à l'ADN cellulaire et des voies de réparation [27].

4.2. Transcriptome de HBoV

Il n'existe cependant que des informations limitées sur le transcriptome des bocavirus humains. Deux études ont examiné la transcription des ADN viraux, en utilisant une culture cellulaire primaire et une approche de transfection en culture cellulaire permanente [33,34]. Cinq transcrits avec des variantes épissés ont été identifiés, codant très probablement pour NS1, NP1, et VP1/VP2. Il est également révélé l'existence d'une protéine supplémentaire supposée être codée par la région ORFx. Cependant, toutes ces transcriptions du HBoV1 ont été déterminées uniquement à partir de l'analyse des ARNm du HBoV par PCR de transcription inverse. Par conséquent, l'abondance et la signification de chaque espèce de transcription d'ARNm sont restées inconnues. La protéine NS1 prédite, à savoir NS1-70 dans la figure 10, sur la base d'une carte obtenue [33], ne compte que 639 acides aminés, ce qui est beaucoup plus court que pour les NS1 du MVC et du BPV [35,36], et ne partage pas d'homologie avec eux à l'extrémité C-terminale. Il a été prédit qu'un plus grand NS1 du HBoV1 d'une longueur de 781 acides aminés ("NS1" dans la figure 10) serait codé par les transcriptions de l'ARNm du HBoV1R1 qui sont épissés à partir des sites donneur D2 et accepteur A2 (figure 10). L'expression de NS1 a été démontrée par la transfection de 293 cellules ayant un génome HBoV1 capable de se répliquer. La NS1 du HBoV1 partage deux motifs C-terminaux conservés avec la MVC et le BPVNS1, 740WGERLGLI747 et 757PIVLXCFE764, qui sont probablement des domaines de transactivation [34]. Le plasmide HBoV1 transfecté capable de se répliquer et exprime à la fois le grand NS1 et le petit NS-70. En outre, l'intron D2-A2, ainsi que le domaine C-terminal de NS1 qui chevauche l'ORF de NP1, sont bien conservés parmi les génotypes 1-4 du HBoV. La figure 10 présente une carte résumée des transcriptions du HBoV1 générée à partir des résultats de l'infection virale et de la transfection plasmidique [25].

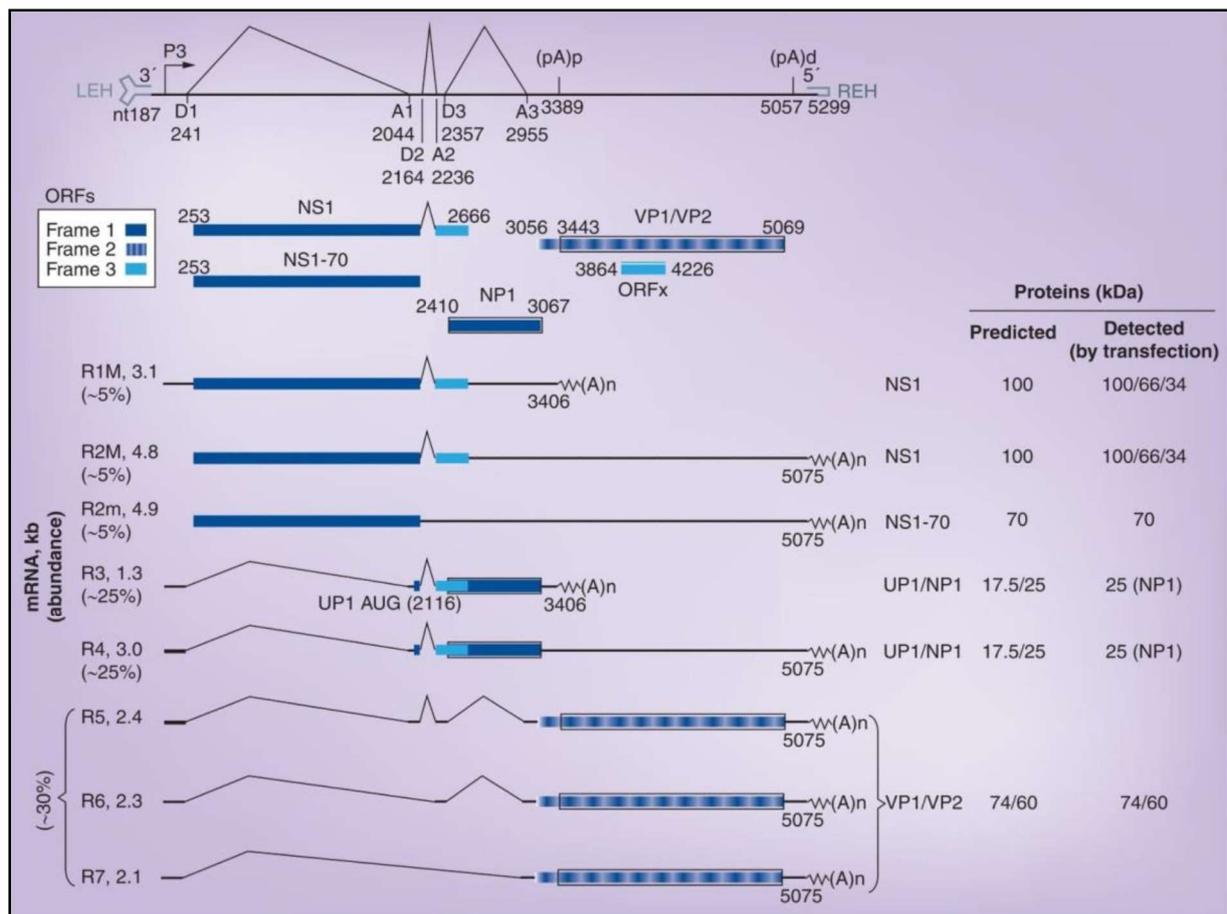


Figure 10: Carte génétique du Bocavirus humain [25].

La carte génétique du HBoV1 est présentée, les unités de transcription et le traitement de l'ARN. Huit espèces principales de transcription de l'ARNm du HBoV sont affichées avec leur abondance relative et leur taille (moins une queue poly-A de ~150 nt) [37,38]. Les ORF sont représentés en différentes nuances et motifs, qui correspondent à chaque cadre de lecture. Les protéines prédites à partir de la capacité de codage de chaque espèce du transcrit d'ARNm du HBoV et les protéines détectées lors de la transfection sont représentées sur le côté droit [25].

5. Caractères génétiques

La variabilité génétique du HBoV est faible. Des études phylogénétiques indiquent que deux lignées génétiques légèrement différentes circulent en parallèle dans le monde entier [39].

Le bocavirus humain (HBoV) existe en quatre génotypes : 1 à 4, le HBoV-1 étant le génotype le plus répandu [40]. Sur la base d'analyses phylogénétiques des séquences d'acides aminés déduites du gène VP1/2, le HBoV1 est plus divergent du HBoV2-4 (~20%) que ces derniers environ 10% ; il a donc été conclu que le HBoV1 pourrait avoir évolué d'un pathogène respiratoire à un pathogène entérique primaire [41]. La diversité génétique intra-spécifique des virus entériques est beaucoup plus importante que celle observée pour le HBoV1. De plus, les virus entériques semblent avoir des origines recombinantes, y compris un niveau élevé de recombinaison intra-espèce du HBoV2 [42]. Des analyses génomiques plus détaillées des espèces de HBoV ont révélé une très forte probabilité que le HBoV3 soit une forme de descendance d'un événement de recombinaison entre le HBoV1 et le HBoV4 [43].

Le génome du HBoV est soumis à des variations résultant de mutations et/ou de recombinaison génétique. On pense que le bocavirus du chimpanzé est l'ancêtre du HBoV-1, tandis que le HBoV-4 a divergé indépendamment du bocavirus des grands singes. On a supposé que la recombinaison HBoV-1/HBoV-4 était à l'origine de l'émergence de HBoV-3 et aussi HBoV-2. Parallèlement, des événements de recombinaison ont également été détectés parmi différents types de HBoV. Ces résultats, ainsi que l'aspect mosaïque du génome complet du HBoV, ont révélé le rôle potentiel de la recombinaison dans l'apparition du HBoV-2 [40].

Le HBoV-1 a montré le moins de variation génétique (1-2 %) entre les différentes souches en comparaison avec le HBoV-2 (5-7 %), le HBoV-3 (2-3 %) et le HBoV-4 (2-4 %) [40].

Le génome de HBoV-1 a montré un taux de mutation élevé dans la NS1 (de type substitution synonyme et non synonyme), qui pourrait être impliquée dans la transactivation de la réplication du virus [34,44].

Des variations considérables des acides aminés ont été détectées dans les protéines NS1 et VP2, avec un effet potentiel sur la multiplication virale et la configuration des épitopes, respectivement. Des événements de recombinaison inter- et intra-génotype ont été détectés dans le gène NS1 [40].

6. Caractéristiques physicochimiques

6.1. Sensibilité aux médicaments

Il n'existe aucune étude comparative des agents antiviraux pour le traitement de l'infection par le HBoV [45].

6.2. Sensibilité aux désinfectants

Le HBoV est plus résistant, 20 fois à l'acide peracétique et au formaldéhyde, 500 fois aux dérivés phénoliques, La soude à 0,8%, et l'hypochlorite de sodium à 1° chlorométrique, sont actifs à des concentrations plus faibles que les autres désinfectants, La présence de matières organiques réduit (jusqu'à 10 fois) l'efficacité des désinfectants. Les dérivés phénoliques, les ammoniums quaternaires, le glutaraldéhyde, le formaldéhyde, la chloramine T, sont les plus sensibles à l'action du milieu interférent [46].

Tableau I: Concentrations virucides de huit désinfectants [46].

<i>Désinfectants Matières actives (%)</i>	<i>Dose usuelle (%)</i>	<i>Pneumovirus</i>	<i>Coronavirus</i>	<i>Parvovirus</i>
Désinfectant A Benzylchlorophenol (5) Méthylchlorophénol (10)	0,5	0,01 ^a (nd) ^b	0,05 (0,5)	5 (>10)
Désinfectant B Iodophore, iode libre (1)	1	0,05 (nd)	0,1 (0,5)	5 (>10)
Désinfectant C Acide peracétique (2)	0,2	0,1 (nd)	0,1 (0,5)	2 (10)
Désinfectant D ^c Formaldéhyde (0,3)	100	0,1 (nd)	0,1 (0,3)	2 (2)
Désinfectant E Ammonium quaternaire (6) Glutaraldéhyde (5) Formaldéhyde (7,5)	0,5	0,01 (nd)	0,05 (0,5)	2 (nd)
Désinfectant F Chloramine T (100)	0,3	0,02 (nd)	0,01 (0,1)	2 (5)
Désinfectant G ^c Soude (0,8)	100	0,1 (nd)	0,1 (0,5)	0,8 (0,8)
Désinfectant H ^c Hypochlorite (1° chlorométrique)	100	0,01 (nd)	0,05 (0,5)	0,2 (0,4)

Les concentrations virucides minimales des désinfectants contre les pneumovirus et le coronavirus sont proches, par contre, elles sont plus élevées vis-à-vis les parvovirus [46].

6.3. Inactivation physique

Le bocavirus humain est un virus non enveloppé nus, constitués uniquement de protéines et d'un acide nucléique. Ces structures sont souvent résistantes aux conditions physico-chimiques, chaleur, variation du pH, détergents. Le HBoV peut ainsi persister plusieurs mois dans l'environnement, la transmission indirecte de ces virus d'individu à l'individu est probablement possible [47].

III. CARACTERES EPIDEMIOLOGIQUES

Le HBoV est endémique, il a été détecté pendant plusieurs années dans de nombreux pays, dont la Suède, l'Australie, les Etats-Unis, le Japon, l'Allemagne, Afrique du Sud, Jordanie, France, Canada, Iran, Espagne, Pays-Bas, la Corée, la Thaïlande, la Suisse et la Chine. D'après l'analyse phylogénétique des alignements d'acides aminés, le HBoV existe dans le monde entier sous la forme d'une seule lignée composée de quatre génotypes légèrement différents [15].

1. Prévalence du Bocavirus humains

La séroprévalence du HBoV est élevée et atteint 95 %. Le HBoV est un virus endémique dont le taux d'attaque chez les enfants sensibles est probablement suivi d'un certain degré d'immunité. Il est donc possible que presque 100% de la population soit infectée par le HBoV pendant l'enfance [39,48].

La proportion d'échantillons respiratoires provenant d'enfants hospitalisés présentant des symptômes et contenant des séquences du HBoV1 varie de 1,5 % à 19 %. La plupart des enfants infectés par le HBoV ont moins de 24 mois, mais les enfants plus âgés peuvent également être touchés. Par exemple, 4 des 27 (15 %) échantillons positifs de l'étude de Chung et al. ont été obtenus chez des enfants de plus de 36 mois [15].

De nombreuses études montrent une prévalence relativement faible chez les jeunes enfants de moins de 6 mois. Des titres d'anticorps positifs ont également été détectés dans cette tranche d'âge en raison du transfert d'anticorps au fœtus via le placenta, principalement au cours du troisième trimestre de la grossesse [15,49]. Une étude séro-épidémiologique montre systématiquement que les anticorps IgG restent présents tout au long de la vie. Étant donné que la prévalence des anticorps IgG contre le HBoV1 est élevée chez les femmes enceintes [50], et que l'infection intra-utérine est peu probable en raison du haut degré d'immunité des mères enceintes [51].

2. Répartition saisonnière de la détection du Bocavirus humain

D'après la littérature, les IRA (infection respiratoire aiguë) à ADN positif pour le HBoV1 se produisent chez les enfants sur une période de plusieurs mois. Le pic de la "saison respiratoire" varie d'une année à l'autre. Par conséquent, il n'est pas possible de tirer des

conclusions concernant l'épidémiologie d'un virus nouvellement identifié sur la base d'analyses instantanées de saisons uniques ou même de saisons respiratoires multiples [15].

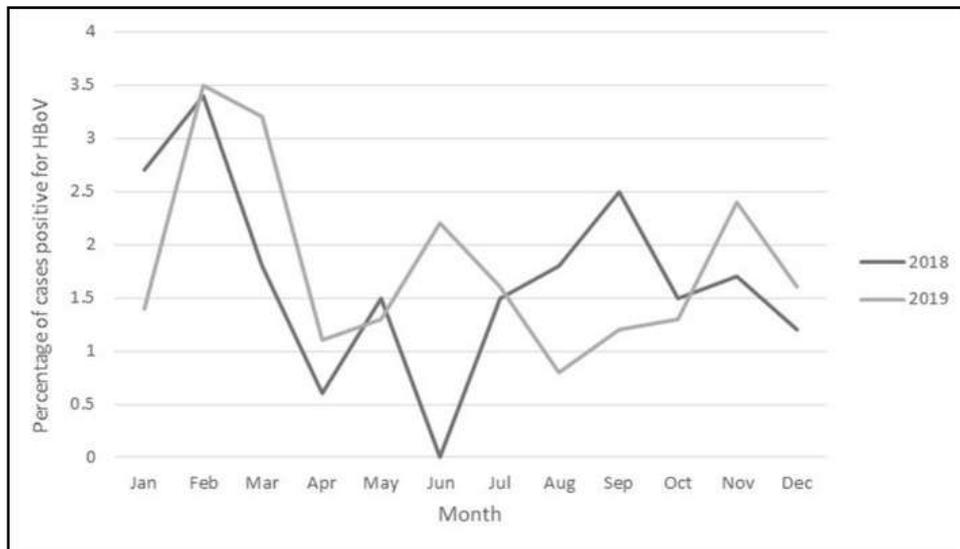


Figure 11: Distribution mensuelle des cas positifs pour le HBoV de janvier 2018 à janvier 2020 [52].

En juin 2018, l'infection par le HBoV n'a pas été détectée parmi les patients hospitalisés. Ces résultats sont en accord avec les conclusions d'une étude réalisée par Silva et al. qui ont montré que l'apparition du HBoV était plus fréquemment associée à l'automne et au printemps, tandis que d'autres ont montré une prévalence plus élevée du virus en hiver ou en été, la préférence saisonnière des infections par le HBoV varie en raison de la variation des climats et de divers facteurs affectant la prévalence des infections respiratoires dans chaque pays [52].

3. Répartition selon l'âge

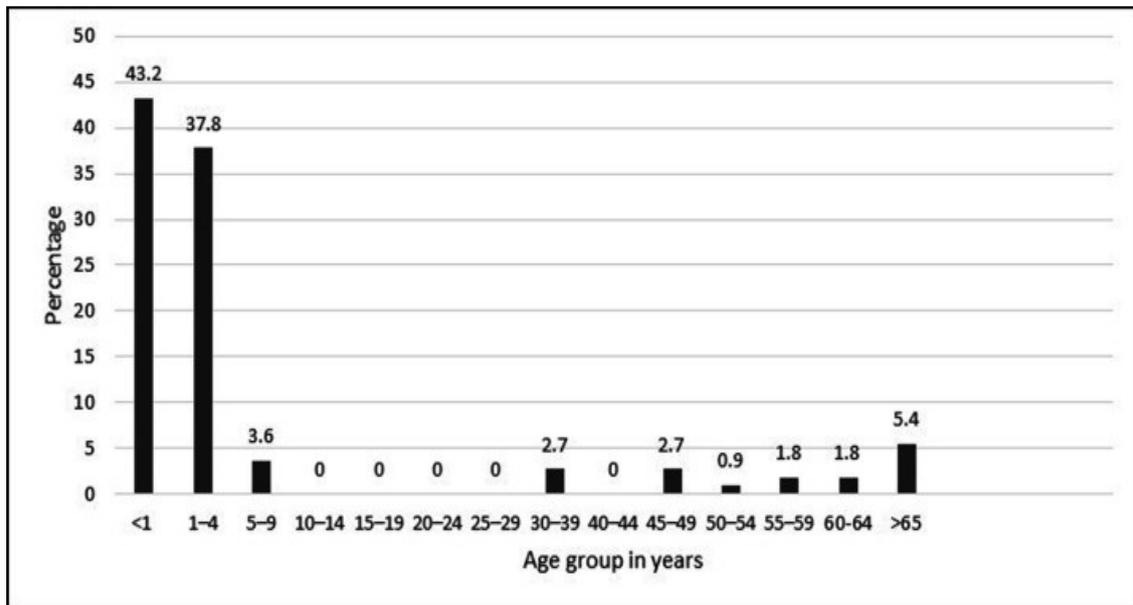


Figure 12: Répartition selon l'âge des patients séropositifs pour le HBoV entre 2018 et 2020 [52].

La prévalence du HBoV était élevée chez les enfants de moins de 5 ans, avec une prévalence maximale chez les enfants de moins d'un an (43,2 %), en raison de l'affaiblissement des anticorps acquis par la mère [52].

4. Transmission

Pour notre virus La compréhension des modalités de transmission est l'un des principaux outils de prévention contre les infections virales des voies respiratoire en raison de l'absence de traitement spécifique.

On ne sait pas exactement quelle peut être la période d'incubation pour une infection à bocavirus humain. Il peut être excrété pendant plusieurs semaines par des enfants asymptomatiques, plus de 70 % des infections respiratoires à HBoV impliquent également un autre virus. Il n'est pas encore possible de déterminer avec précision le moment où une personne malade a été infectée par le HBoV, et il est donc impossible de déterminer un délai type entre l'infection et le début des symptômes. L'ADN du HBoV1 a été principalement détecté dans des échantillons provenant des voies respiratoires, et aussi En raison de son nombre de copies parfois très élevé dans les sécrétions des voies respiratoires, sa transmission

se fait très probablement par voie respiratoire (gouttelettes ou par des aérosols ou une absorption nasale ou orale). Le virus HBoV1 est ubiquiste. Il est probable que le HBoV1 se transmette de la même manière que les autres parvovirus par inhalation et par contact avec des sécrétions respiratoires infectieuses. Outre, l'ADN du HBoV2, HBoV3 et HBoV4, existent également dans les matières fécales, la possibilité d'une transmission oro-fécale doit également être envisagée [15, 50,53].

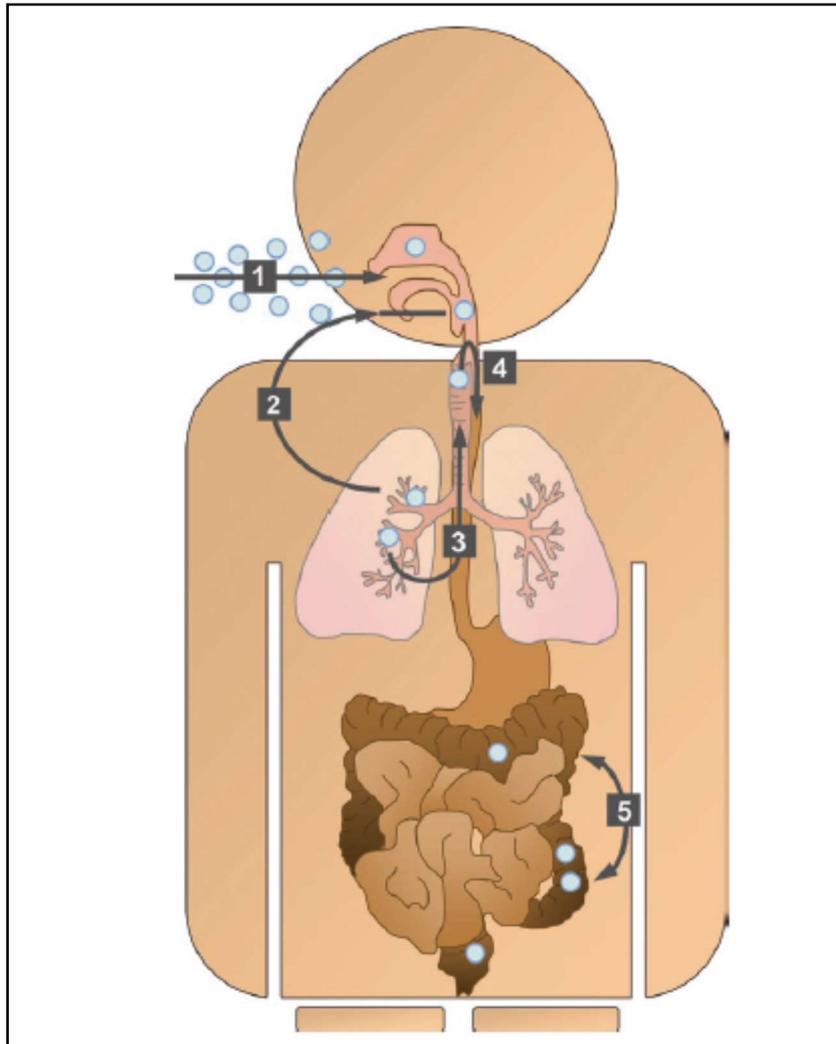


Figure 13: Présentation schématique du cycle de vie du HBoV [3].

(1) Entrée par l'espace nasopharyngé, (2) infection du poumon, (3) et (4) déglutition de la sécrétion infectieuse expectorée, et (5) infection du tractus gastro-intestinal. En outre, le virus se propage dans le sang et provoque une virémie classique [3].

L'ADN du HBoV a été détecté dans le plasma d'enfants et d'adultes en bonne santé (y compris des donneurs de sang) ; mais jusqu'a présent il reste à déterminer si cette détection représente des virus transmissibles ou de l'ADN du HBoV non infectieux en circulation. La transmission verticale des bocavirus humains de la mère au fœtus n'a pas été démontrée [1].

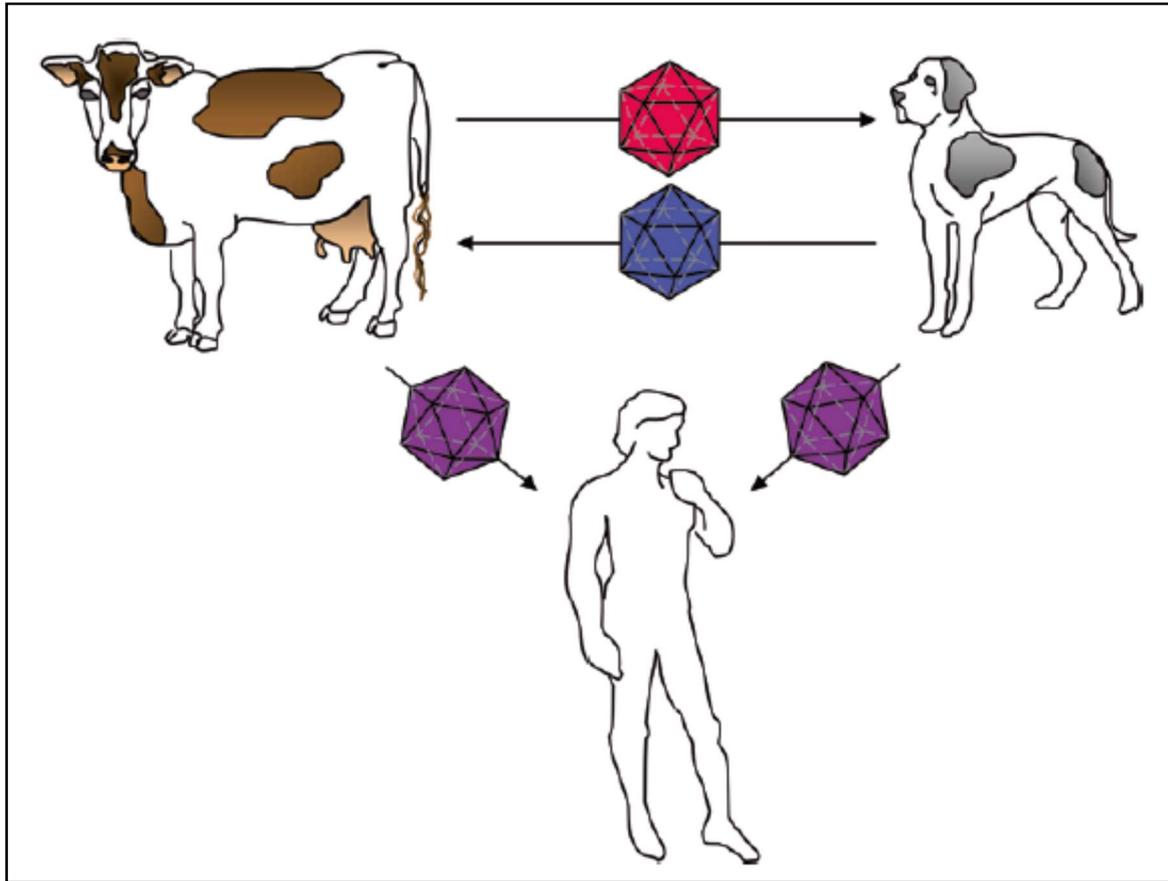


Figure 14: Vue d'ensemble de la transmission zoonotique présumée des Bocavirus animaux à la population humain [3].

D'après les analyses de séquences, en particulier des séquences terminales, un événement zoonotique est probable, car le HBoV-1 contient des structures génomiques hautement conservées du virus minute canin et du parvovirus bovin [3].

5. Facteurs favorisants

Les facteurs de risque de maladie grave associés au HBoV1 sont similaires à ceux des infections virales respiratoires : conditions médicales sous-jacentes telles qu'une maladie cardiaque ou pulmonaire, prématurité avec maladie pulmonaire chronique, cancer ou immunosuppression. De nombreux cas de maladies graves associées au HBoV1 ont été publiés dans ces groupes de patients.

Chez les patients immunodéprimés, la détection de l'ADN du HBoV1 dans les échantillons respiratoires a été rapportée comme étant associée à une fièvre, des symptômes respiratoires inférieurs, des convulsions, une encéphalite, une hépatite et des symptômes gastro-intestinaux. Cependant, l'ADN du HBoV1 a également été détecté dans le sang d'enfants immunodéprimés asymptomatiques, et un patient a présenté une ADNémie prolongée pendant plus de 4 semaines.

Le jeune âge peut être considéré comme un facteur de risque d'infection par le HBoV1, car ces infections surviennent le plus souvent chez les enfants de moins d'un an. Or, les anticorps maternels peuvent protéger les enfants de moins de 6 mois. Les autres facteurs de risque de maladie respiratoire induite par le HBoV1 chez les enfants de moins d'un an sont le tabagisme maternel, l'heure de naissance en hiver et les antécédents familiaux d'asthme.

Les bocavirus humains ont également été détectés dans les eaux d'égout et de rivière, ce qui soulève la question de savoir si la proximité des eaux d'égout pourrait constituer un facteur de risque supplémentaire [1].

Une étude menée par les Centres américains de contrôle et de prévention des maladies, sur des enfants depuis la naissance jusqu'à l'âge de 13 ans, a permis de contrôler les taux d'anticorps anti-HBoV1 et de constater que le bocavirus avait infecté l'ensemble des 109 enfants en bonne santé avant l'âge de 6 ans, l'un d'entre eux n'ayant que 4 mois. Les adultes exposés aux jeunes enfants pendant la période d'incubation sont susceptibles d'être contaminés par le HBoV et de développer une infection [53].

6. Persistence

Une caractéristique intéressante du HBoV1 est que sa présence dans la muqueuse peut être assez durable(51).L'ADN du HBoV1 a été détecté dans le prélèvement nasopharyngé d'enfants jusqu'à 12 mois après la primo-infection. Cependant, la question de savoir si le HBoV1 peut établir une latence par intégration dans le génome de la cellule hôte ou en tant qu'épisome reste ouverte. La présence prolongée du virus dans les voies respiratoires est une explication possible de la détection élevée chez les enfants sains observée dans la plupart des études cliniques. L'excrétion prolongée et intermittente du HBoV1 après une infection primaire a été documentée chez les enfants immunocompétents et immunodéprimés.les mécanismes de persistance, de réactivation et de réinfection du HBoV1 sont mal compris [1].

Quelques études ont montré que l'ADN du HBoV1 est commun dans le tissu amygdalien d'enfants présentant des amygdales hypertrophiques, Ces résultats indiquent que les amygdales et les adénoïdes pourraient être la source d'une excrétion prolongée du HBoV1 et qu'ils constituent des cibles intéressantes pour de futures études sur la persistance du HBoV1 [1].

L'ADN du HBoV3 a été détecté sous une forme épisomale dans l'iléon d'un enfant présentant des symptômes gastro-intestinaux. Il reste à déterminer si cet épisome est une forme de stockage ou un intermédiaire réplicatif dans un modèle de réplication alternatif. Des génomes épisomiques ont également été détectés dans la persistance in vivo de l'AAV2, même si l'intégration génomique était courante en culture cellulaire on ne sait pas non plus si le HBoV persistant, comme l'AAV2, et qu'en cas de co-infection avec d'autres virus, la latence et la réactivation des génomes dormants peuvent s'établir par des virus auxiliaires coinfectés avec le HBoV [51].

7. Situation Epidémiologique Mondiale

Le HBoV est distribué dans le monde entier. Les données épidémiologiques montrent que la prévalence mondiale du HBoV dans les infections respiratoires aiguës est de 6,3 % . Tandis que dans les infections gastro-intestinales, elle est de 5,9 % [52].

En ce qui concerne les infections des voies respiratoires, une prévalence moyenne < 2 % a été rapportée pour le Cambodge (1,6%), le Kenya (1,8%), Koweït (1,9 %), Sénégal (1,0 %)

et les Philippines (1,0 %). En revanche, les moyennes de prévalence les plus élevées ont été signalées en Égypte (56,8 %), en Hongrie (29,8%) et le Nicaragua (33,3%) (Tableau II) [23].

Tableau III: Distribution mondiale de l'infection à bocavirus humain dans les infections et coinflections respiratoires dans le monde de 2005 à 2016[23].

Country	Number of studies	Number of subjects	Prevalence estimates (%) (95%CI)	Number of studies	Number of HBOV+ subjects	Co-infections estimates (%) (95%CI)
Argentina	4	1536	13.5 (11.8-15.3)	4	208	55.8 (49.0-62.5)
Australia	10	2745	13.0 (11.7-14.2)	3	132	64.4 (56.2-72.6)
Belgium	1	445	11.5 (8.5-14.4)	1	51	49.0 (35.3-62.7)
Brazil	14	2718	10.8 (9.6-11.9)	10	293	90.1 (86.7-93.5)
Cambodia	4	3779	1.6 (1.2-2.0)	2	58	53.4 (40.6-66.3)
Canada	3	2825	4.1 (3.3-4.8)	2	97	59.8 (50.0-69.6)
China	62	106960	5.0 (4.9-5.2)	35	4088	50.3 (48.8-51.8)
Denmark	1	228	25.0 (19.4-30.6)	1	57	47.4 (34.4-60.3)
Egypt	1	95	56.8 (46.9-66.8)	NG	NG	-
Finland	11	4541	6.3 (5.6-7.0)	5	197	61.4 (54.6-68.2)
France	16	5826	6.1 (5.5-6.8)	13	282	31.2 (25.8-36.6)
Germany	17	4595	10.1 (9.2-10.9)	10	390	38.7 (33.9-43.6)
Greece	3	2039	5.8 (4.8-6.8)	3	118	48.3 (39.3-57.3)
Hong Kong	3	3709	7.6 (6.7-8.4)	1	95	18.9 (11.1-26.8)
Hungary	2	94	29.8 (20.5-39.0)	1	28	53.6 (35.1-72.0)
India	2	605	4.0 (2.4-5.5)	2	24	8.3 (0.0-19.4)
Iran	2	394	7.6 (5.0-10.2)	1	21	33.3 (13.2-53.5)
Israel	2	721	4.0 (2.6-5.5)	1	26	30.8 (13.0-48.5)
Italy	19	7354	7.4 (6.8-8.0)	14	513	62.8 (58.6-67.0)
Japan	8	5016	10.1 (9.3-10.9)	5	435	61.1 (56.6-65.7)
Jordan	1	312	18.3 (14.0-22.6)	1	57	89.5 (81.5-97.4)
Kenya	1	384	1.8 (0.5-3.2)	1	7	100.0 (-)
Kuwait	1	735	1.9 (0.9-2.9)	NG	NG	-
Malawi	1	95	6.3 (1.4-11.2)	NG	NG	-
Mexico	1	162	4.9 (1.6-8.3)	1	8	37.5 (4.0-71.0)
New Zealand	1	230	3.5 (1.1-5.8)	1	8	37.5 (4.0-71.0)
Nicaragua	1	192	33.3 (26.7-40.0)	NG	NG	-
Nigeria	1	246	2.4 (0.5-4.4)	1	6	83.3 (53.5-100)
Norway	3	1853	12.0 (10.5-13.5)	3	222	72.1 (66.2-78.0)
Peru	1	191	25.1 (19.0-31.3)	NG	NG	-
Portugal	3	428	6.5 (4.2-8.9)	NG	NG	-
Senegal	2	312	1.0 (0.0-2.0)	2	3	33.3 (0.0-86.7)
Shanghai	1	486	24.5 (20.7-28.3)	1	119	54.6 (45.7-63.6)
Singapore	1	500	8.0 (5.6-10.4)	1	40	30.0 (15.8-44.2)
Slovenia	1	891	18.4 (15.9-21.0)	1	164	59.8 (52.3-67.3)
South Africa	6	2880	10.3 (9.2-11.4)	5	278	56.8 (51.0-62.7)
South Arabia	5	833	5.3 (3.8-6.8)	4	39	53.8 (38.2-69.5)
South Korea	10	7594	5.8 (5.2-6.3)	10	437	43.0 (38.4-47.7)
Spain	16	13560	9.9 (9.4-10.4)	9	794	72.2 (69.0-75.3)
Sweden	3	956	12.1 (10.1-14.2)	3	116	38.8 (29.9-47.7)
Switzerland	3	279	4.3 (1.9-6.7)	NG	NG	-
Taiwan	5	1657	5.6 (4.4-6.7)	4	62	33.9 (22.1-45.7)
Thailand	8	2983	7.1 (6.2-8.0)	2	40	62.5 (47.5-77.5)
The Netherlands	5	2645	6.8 (5.9-7.8)	3	9	66.7 (35.9-97.5)
The Philippines	2	1284	1.0 (0.5-1.6)	1	7	71.4 (38.0-100)
Turkey	10	3949	2.3 (1.8-2.8)	4	39	30.8 (16.3-45.3)
United Kingdom	8	14923	1.5 (1.3-1.7)	4	102	32.4 (23.3-41.4)
Uruguay	1	1078	4.1 (2.9-5.3)	1	44	54.5 (39.8-69.3)
United States	21	13549	9.8 (9.3-10.3)	14	903	38.1 (34.9-41.3)
Vietnam	3	2349	5.5 (4.6-6.4)	2	128	45.3 (36.7-53.9)
Total	311	233761	6.3 (6.2-6.4)	193	10745	52.4 (51.5-53.4)

Tableau IV: Distribution mondiale de l'infection à bocavirus humain dans les infections gastro-intestinales et les coinfections dans le monde entier de 2005 à 2016[23].

Country	Number of studies	Number of subjects	Prevalence estimates (%) (95%CI)	Number of studies	Number of HBoV+ subjects	Co-infections estimates (%) (95%CI)
Albania	1	142	9.2 (4.4-13.9)	1	13	23.1 (0.2-46.0)
Australia	3	890	8.5 (6.7-10.4)	NG	NG	-
Bangladesh	1	138	63.0 (55.0-71.1)	NG	NG	-
Brazil	5	2469	4.8 (4.0-5.7)	5	119	15.1 (8.7-21.6)
Chile	1	462	19.3 (15.7-22.9)	NG	NG	-
China	16	8805	6.6 (6.1-7.1)	8	380	67.4 (62.7-72.1)
Finland	3	2493	10.3 (9.1-11.5)	2	251	32.7 (26.9-38.5)
Germany	2	338	8.3 (5.3-11.2)	2	28	28.6 (11.8-45.3)
Hong Kong	1	1600	6.4 (5.2-7.6)	NG	NG	-
Hungary	1	61	3.3 (0.0-7.7)	NG	NG	-
Iran	4	621	14.2 (11.4-16.9)	1	16	0.0 (0.0-0.0)
Ireland	1	155	7.7 (3.5-11.9)	1	12	100.0 (100.0-100.0)
Italy	2	1291	2.8 (1.9-3.7)	2	36	22.2 (8.6-35.8)
Japan	2	424	3.8 (2.0-5.6)	2	16	62.5 (38.8-86.2)
Mexico	1	76	1.3 (0.0-3.9)	1	1	100.0 (100.0-100.0)
Nepal	1	96	9.4 (3.5-15.2)	NG	NG	-
Nigeria	1	96	29.2 (20.1-38.3)	NG	NG	-
Pakistan	3	498	10.6 (7.9-13.4)	1	47	97.9 (93.7-100.0)
Paraguay	1	349	10.6 (7.4-13.8)	1	37	40.5 (24.7-56.4)
Russia	2	7031	1.4 (1.1-1.6)	2	95	49.5 (39.4-59.5)
South Korea	3	1640	3.8 (2.9-4.8)	2	55	14.5 (5.2-23.9)
Spain	1	520	9.2 (6.7-11.7)	1	48	52.1 (38.0-66.2)
Taiwan	1	110	3.6 (0.1-7.1)	NG	NG	-
Thailand	4	848	3.8 (2.5-5.1)	3	19	57.9 (35.7-80.1)
Tunisia	1	96	58.3 (48.5-68.2)	NG	NG	-
Turkey	1	150	8.7 (4.2-13.2)	NG	NG	-
United Kingdom	3	12459	5.4 (5.0-5.7)	1	324	46.0 (40.6-51.4)
United States	2	640	3.6 (2.2-5.0)	NG	NG	-
Total	68	44498	5.9 (5.7-6.1)	36	1497	46.7 (44.2-49.2)

Sur la base des données disponibles pour les infections gastro-intestinales, des pays comme le Mexique et la Russie présentent des niveaux d'endémicité généralement faibles (1,3 % et 1,4 % respectivement) (Tableau V) [23].

Le taux de co-infections chez les sujets présentant des infections respiratoires et une séropositivité pour le HBoV varie de 8,3 % à 100%. Dans le même temps, le ratio de co-infection est de 46,7 % par rapport aux manifestations gastro-intestinales [23].

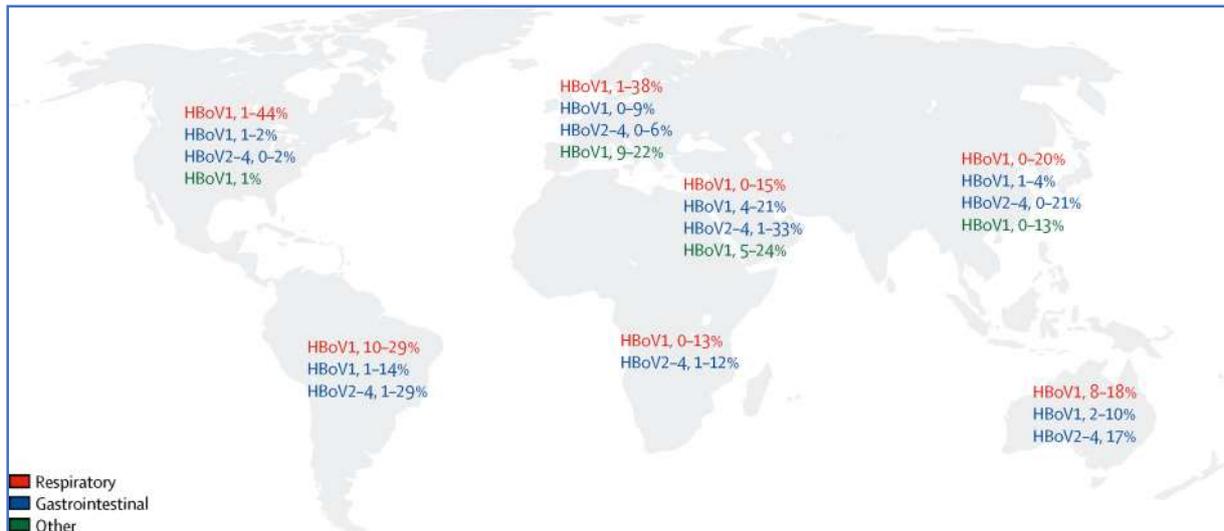


Figure 15: Distribution géographique du HBoV1 détecté chez les patients souffrant de maladies respiratoires, gastro-intestinales en 2019 [1].

IV. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

L'infection par le bocavirus humain stimule le système immunitaire de l'organisme hôte afin de réagir et lutter contre ce micro-organisme, et cela en fonction de certains critères liés à la longévité de l'infection, et au tropisme viral.

Par conséquent Le HBoV peut fournir un environnement propice à de nombreuses maladies, en réponse indirecte ou directe à l'infection. Les manifestations cliniques à plus long terme de l'infection par le bocavirus humain seront donc discutées dans cette version du manuscrit.

Chez l'homme, les bocavirus humains sont principalement impliqués dans les maladies respiratoires (HBoV1), mais également dans les troubles gastro-entériques (HBoV2 ; HBoV3 ; HBoV4).

Comme on peut l'imaginer, l'étude de la réponse immunitaire de l'organisme humain contre une infection est difficile, pour des raisons valables nécessitant l'utilisation de modèles animaux qui dans le cas du HBoV, sont inexistant à ce jour [54].

1. Réponse immunitaire générale

Les données sur la pathogénicité et l'immunogénicité du HBoV1 sont limitées en raison de l'absence d'un système efficace de culture *in vitro* et de l'absence d'un modèle animal [7,54].

Les connaissances existantes sont principalement une extrapolation des études sur la capsidite du parvovirus B19V qui décrivent les protéines de la capsidite virale comme des cibles immunodominantes de la réponse immunitaire de l'hôte. Ces rapports suggèrent un rôle probablement similaire pour les protéines de capsidite du HBoV dans l'immunité induite par le virus [55]. Les rapports disponibles jusqu'à présent indiquent le rôle actif des cellules Th1 en réponse aux protéines de la VP du HBoV. Les stratégies utilisées par les Bocavirus pour échapper à la réponse immunitaire de l'hôte consistent principalement à manipuler la voie de l'IFN de type I de l'hôte afin de prolonger la persistance et la réplication du virus. Les études de vaccination contre le HBoV se concentrent principalement sur l'immunogénicité des protéines VP1VP2, similaires à la VP2 du Parvovirus B19 [56,57]. Compte tenu des manifestations cliniques du HBoV, il est urgent d'élucider la pathogénicité et l'immunogénicité de l'infection par le HBoV afin de développer des stratégies de lutte contre cette infection [13].

1.1. Réponses des lymphocytes T et B aux bocavirus humain

La réponse immunitaire adaptative, qui comprend l'immunité cellulaire basée sur les cellules T et B, constitue une branche importante du système immunitaire pour lutter contre les agents pathogènes envahissants. Les cellules T auxiliaires (helper) sont essentielles à l'immunité antivirale et activent les cellules T cytotoxiques et les cellules NK, tandis que les cellules B produisent des anticorps qui aident à neutraliser les invasions microbiennes [58,59]. Le rôle des cellules T dans les réponses immunitaires contre les Bocavirus n'est toujours pas clair. Les données disponibles sur l'immunité des cellules T spécifiques du HBoV sont peu nombreuses. De nombreuses études sur le parvovirus B19 ont décrit les protéines de la capsidite virale comme des cibles immunodominantes de la réponse immunitaire cellulaire et humorale, ce qui suggère que les protéines de la capsidite du HBoV pourraient jouer un rôle similaire dans l'immunité spécifique du virus [23,60].

Une séroprévalence élevée allant jusqu'à 100 % d'anticorps IgG spécifiques du VP1 du HBoV a été détectée chez les nourrissons de la population japonaise. Dans les cas séronégatifs pour le HBoV, les réponses des cellules T spécifiques au VP2 du HBoV étaient absentes, ce qui suggère une spécificité de l'antigène VP1 du HBoV dans les réponses des cellules T détectées. Les réponses cellulaires T spécifiques au HBoV étaient les plus élevées au début de la vie d'un nourrisson, puis diminuaient avec l'âge en raison d'une exposition moins fréquente à l'agent pathogène. Il est intéressant de noter que les femmes présentaient un nombre plus élevé de cellules sécrétant de l'IFN- γ que les hommes, ce qui pourrait être dû à un contact plus fréquent avec les enfants infectés [60]. Une autre étude a démontré une augmentation significative de la sécrétion d'IFN- γ spécifique de VP2 par rapport aux stimulations de contrôle chez des adultes sains séropositifs pour le HBoV, ce qui suggère une forte prévalence du HBoV chez les humains et la présence de réponses des cellules T spécifiques du virus [23]. Il convient de noter que les réponses des cellules T spécifiques du HBoV en termes de prolifération des cellules T, de niveaux d'IFN- γ , d'IL-10 et d'IL-13 chez les adultes asymptomatiques utilisant le VP2-VPL recombinant du HBoV comme antigène ont montré une corrélation positive avec les sujets séropositifs au B19. Il est important de noter que les réponses des cellules T ont été principalement médiées par les cellules T CD4+ plutôt que par les cellules T CD8+ en réponse à la stimulation effectuée par le VP2 recombinant du HBoV. La réactivité des cellules Th spécifiques du HBoV a été observée comme étant assez élevée chez certains sujets, peut-être en raison de l'effet de rappel des réinfections du HBoV ou d'autres virus à réaction croisée [61]. Les infections virales, y compris celles causées par le HBoV, stimulent l'immunité cellulaire et provoquent un déséquilibre immunologique entre les modèles Th1 et Th2, ce qui entraîne des épisodes récurrents de respiration sifflante chez les enfants. Une élévation des cytokines sécrétées par les lymphocytes Th1 et Th2 a été observée chez les enfants atteints de bronchiolite aiguë liée au HBoV par rapport aux témoins normaux. Les réponses Th1 induites par le HBoV (via IL-2, IFN- γ) conduisent à l'élimination du virus et les cytokines Th2 (via IL-10, IL-13) entraînent une respiration sifflante [62].

Une prévalence différentielle d'anticorps spécifiques du HBoV1-4 a été signalée chez les enfants, avec des réponses IgG significativement plus faibles chez les enfants ayant des

IgG HBoV2 préexistantes et vice versa. Ces observations sont attribuées au phénomène appelé "péché antigénique originel", où une infection primaire par un virus freine la réponse immunitaire dirigée vers les épitopes uniques d'un virus apparenté [63]. Il a également été noté que l'infection primaire par le HBoV1 était présente chez la majorité des enfants à un âge moyen de 2-3 ans, mais qu'elle était ensuite surmontée par des infections secondaires et une séroconversion des anticorps IgG. De plus, la primo-infection par le HBoV1 était associée à une maladie respiratoire et à une otite moyenne aiguë plutôt qu'à une infection secondaire, ce qui souligne le fait que le HBoV1 est un véritable pathogène respiratoire [64]. La prévalence à long terme des anticorps HBoV-VP2-IgG a été détectée chez 44% des adultes immunocompétents suivis sérologiquement pendant une moyenne de 16 ans. Cependant, on ne sait toujours pas dans quelle mesure les 4 anticorps anti-HBoV réagissent de manière croisée pour générer des réponses anamnestiques ou secondaires hétérologues au HBoV1 [65,66].

Les infections doubles du HBoV avec d'autres virus respiratoires sont observées fréquemment par rapport aux infections mono HBoV. Les infections multiples dues au HBoV et à d'autres virus respiratoires tels que le rhinovirus humain (RV), le virus respiratoire syncytial (VRS), l'adénovirus, le norovirus et le rotavirus aggravent la réponse immunitaire et entraînent une respiration sifflante aiguë chez les enfants [66,69].

La comparaison des profils de cytokines de type Th1/Th2 chez les jeunes enfants présentant une respiration sifflante associée au RV et au HBoV1 a montré une plus forte concentration de cytokines pro-inflammatoires de type Th1 et Th2 (IL-1 β , IL-7, IL-8, IL-2, IL-4, et IL-13) par rapport au HBoV1 seul. La double infection par le RV et le HBoV1 a entraîné une réponse cytokine modifiée de type non Th2, ce qui suggère que le HBoV1 peut interférer avec les réponses immunitaires induites par le RV et que l'interaction virale dans les co-infections peut les moduler davantage [70].

Les réponses immunitaires évoquées par le HBoV ont été représentées graphiquement dans la figure 16.

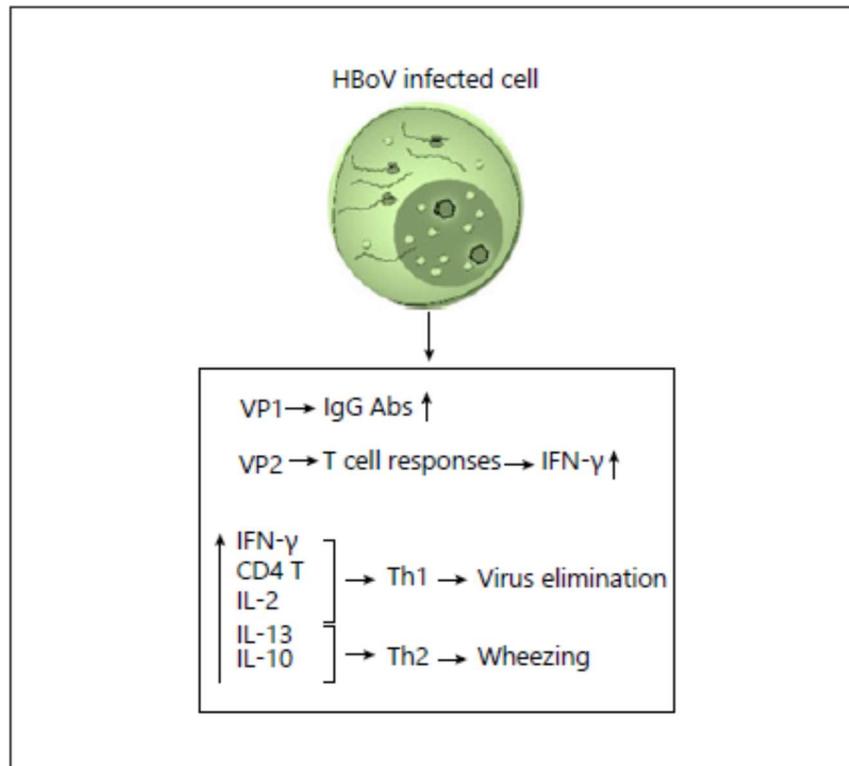


Figure 16: Réponse immunitaire cellulaire et humorale en cas d'infection par le HBoV [22].

Les protéines de la capside virale du HBoV sont des cibles immunodominantes de la réponse immunitaire cellulaire et humorale dans l'immunité spécifique au virus. Une forte séroprévalence des anticorps IgG spécifiques du VP1 du HBoV chez les nourrissons et des réponses des lymphocytes T spécifiques du VP2 du HBoV, principalement des CD4 médiés et un IFN-g accru ont été observés chez les adultes. Les réponses Th1 induites par le HBoV (via IL-2, IFN-γ) conduisent à l'élimination du virus et les cytokines Th2 (via IL-10, IL-13) entraînent une respiration sifflante. En cas de double infection par d'autres virus, la balance penche plutôt vers une réponse cytokine de type non Th2 [22].

Le développement d'un vaccin efficace pour combattre les infections virales devrait être une priorité absolue. De précédentes études de recherche avec d'autres parvovirus ont confirmé que les VLP peuvent être utilisées comme vaccins sûrs et efficaces. Actuellement, il n'existe pas de vaccin contre les infections du HBoV à usage humain. Les études d'immunogénicité pour le développement de vaccins contre le HBoV font toujours défaut.

Comme les protéines VP2 ont une valeur immunogène élevée, comme c'est le cas pour le parvovirus B19, les études de vaccination se sont concentrées sur cette protéine en tant que candidat vaccinal potentiel [71].

1.2. Mécanisme d'évasion

Il est bien établi que le système immunitaire déclenche un mécanisme de défense robuste lors de la rencontre avec des pathogènes. L'interféron de type I (IFN) et les réponses immunitaires antivirales cellulaires induites par l'IFN constituent les principaux mécanismes de défense contre les infections virales. Cependant, les virus ont développé de multiples stratégies pour combattre la surveillance immunitaire. Les stratégies employées par les virus comprennent l'évasion des cellules NK et T cytotoxiques, le blocage de la présentation antigénique, l'inhibition de la production d'IFN et les mutations antitoxiques [72,73]. Les bocavirus ont développé des stratégies pour échapper à la détection immunitaire, principalement par l'inhibition de la sécrétion d'IFN. Alors que la régulation positive de la signalisation de l'IFN provoque une production rapide d'IFN de type I, la régulation négative supprime la production excessive qui peut être préjudiciable à l'hôte. Un mécanisme potentiel d'évasion immunitaire utilisé par le HBoV a été découvert lorsque le HBoV inhibe la production d'IFN- β induite par l'ARN et l'ADN. Le mécanisme d'inhibition était médié par NP1 qui supprime la production d'IFN- β en ciblant la voie de signalisation IRF-3. Cette voie d'inhibition de l'IFN aide le HBoV à échapper à la surveillance immunitaire et à se répliquer chez l'hôte [74].

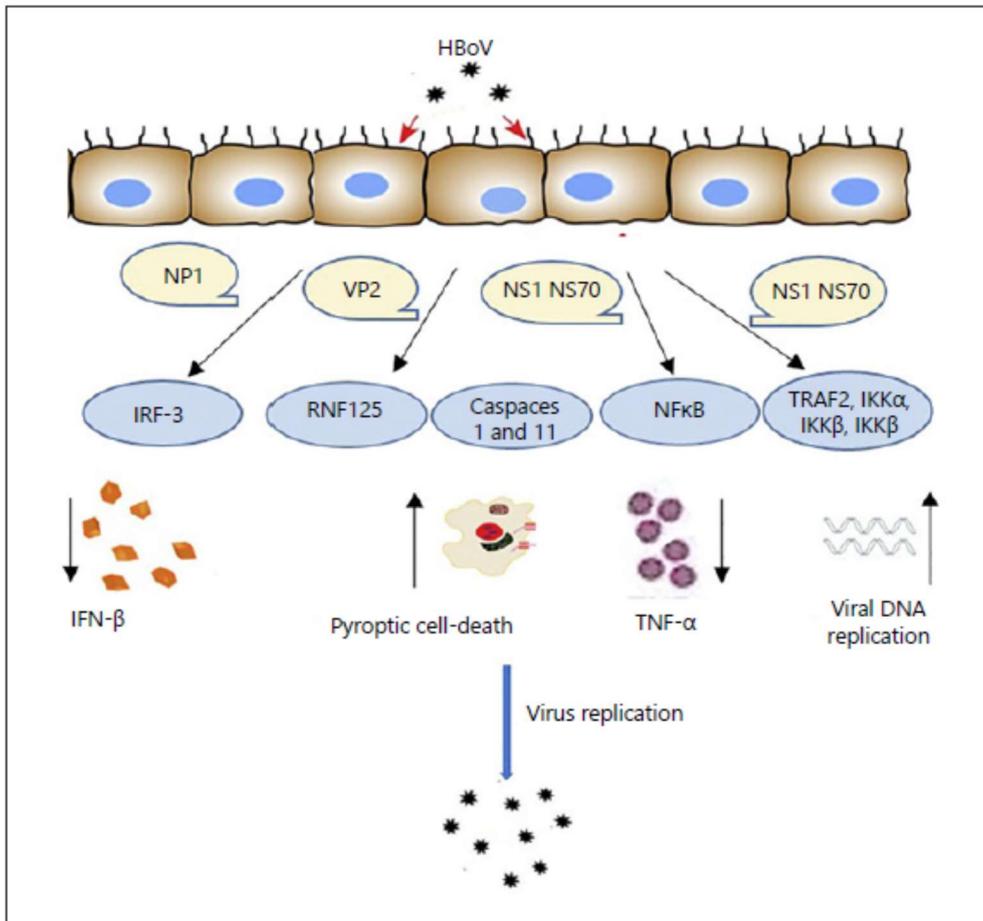


Figure 17: Stratégies d'évasion à l'immunité utilisées par le HBoV

Les bocavirus ont développé des stratégies pour échapper à la détection immunitaire, principalement par l'inhibition de la production d'IFN- β en ciblant les voies de signalisation IRF-3 et RNF125. Les protéines NS1 fonctionnent comme des antagonistes de NF- κ B pour aider le HBoV à échapper à l'immunité innée. L'infection par le HBoV1 induit la mort cellulaire par phénomène de pyroptose de l'épithélium des voies respiratoires de l'hôte pour faciliter la réplication virale [75].

2. Tropisme viral

Tous les virus sont reconnus comme étant des parasites intracellulaires obligatoires. qui portent un tropisme vers certaines cellules hébergeantes de l'organisme hôte appelées « cibles », ce qui permet aux virus de se multiplier et de commencer à ce niveau leur cycle de vie.

Le tropisme viral nous permet de connaître la symptomatologie de la maladie et la physiopathologie, et de déterminer les voies d'entrée et de sortie du virus, et donc de savoir quels sont les sites d'échantillonnage possibles pour le diagnostic.

Bien que le bocavirus humain présente un faible tropisme dans le corps humain, Le HBoV cible principalement le poumon des jeunes enfants ; il présente une forte persistance dans certains sites, notamment dans le tissu lymphatique. La persistance et la réactivation du HBoV peuvent expliquer la prévalence élevée des co-infections, même si ses effets et ses mécanismes ne sont pas encore clairs et que sa contribution à la maladie reste à établir avec précision [23,78].

3. Pathogenèse

La pathogenèse du HBoV reste mal caractérisée, principalement en raison de l'absence de lignées cellulaires spécifiques pour la culture du virus ou de modèles animaux expérimentaux. La première étude présentant un système de culture in vitro du HBoV a été réalisée en 2009, dans laquelle des cellules HAE-ALI pseudo-stratifiées dérivées de cellules épithéliales bronchiques humaines primaires ont été utilisées comme outil de réplique du HBoV. Des expériences ont été réalisées précédemment avec d'autres lignées cellulaires (HEp-2, Vero, MRC-5, etc) mais en vain, probablement en raison de l'absence d'expression de certains des récepteurs, ce qui rend ces cellules non sensibles [33,58,79].

Le modèle HAE-ALI a été utilisé précédemment pour infecter un large éventail de virus respiratoires à ARN, tels que les virus de la grippe et les coronavirus humains, entre autres, à partir de la surface apicale, contrairement aux virus respiratoires à ADN, qui n'ont été accomplis qu'à partir de la surface basolatérale [80]. Les virions du HBoV1 sont capables, de manière productive et persistante, d'infecter l'épithélium respiratoire à partir des surfaces apicales et basolatérale ; mais cette infection peut avoir pour conséquence l'induction de

lésions épithéliales mises en évidence par la perte de cils, la perturbation de la barrière de jonction serrée et l'hypertrophie des cellules épithéliales [81,82].

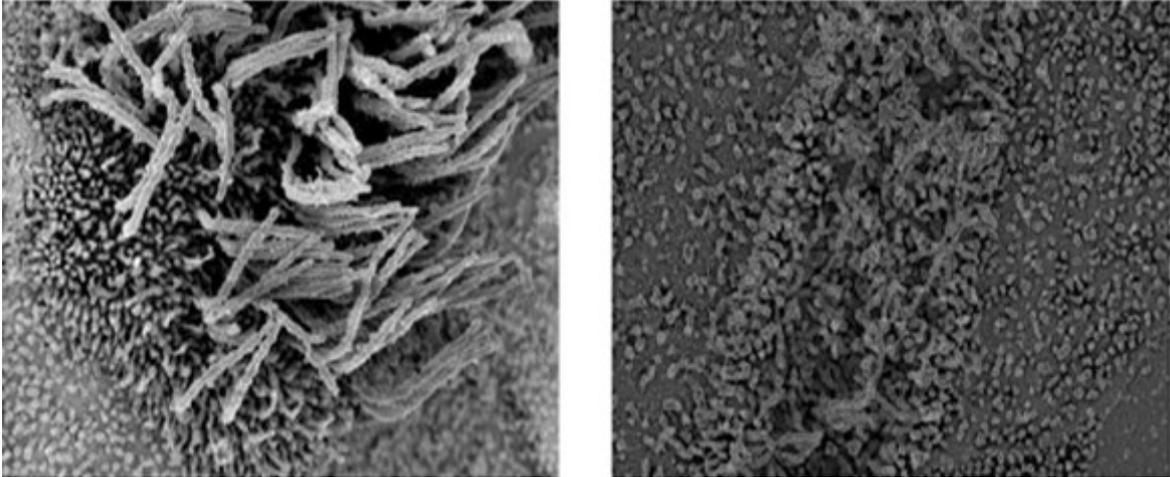


Figure 18: Perte de cils dans les cellules infectées par le HBoV par rapport aux cellules infectées par d'autres virus [3].

Des données plus récentes ont montré, pour la première fois, que l'infection par le HBoV1 du HAE-ALI induit une réponse de dommage à l'ADN qui facilite l'amplification du génome viral. Parallèlement, d'autres lignées cellulaires peuvent aussi être infectées par le HBoV [83,84].

Le virus pénètre dans l'hôte par les voies respiratoires et par la circulation sanguine ou par ingestion directe, atteignant le tractus gastro-intestinal. Le HBoV1 a été détecté à la fois dans les voies respiratoires et dans le tractus gastro-intestinal. Plusieurs études ont montré l'association entre le HBoV1 et les voies respiratoires supérieures et inférieures. À cet égard, la présentation clinique la plus fréquemment décrite de l'infection par le HBoV1 comprend la toux, la fièvre, la rhinorrhée, l'exacerbation de l'asthme, la bronchiolite, la respiration sifflante aiguë et la pneumonie [23].

L'ADN du HBoV1 a également été trouvé dans des échantillons de selles de patients adultes présentant les manifestations gastro-intestinales de nausées, vomissements et diarrhée,

Toutefois, on a signalé que la charge du HBoV dans les échantillons de selles de patients pédiatriques atteints de gastro-entérite aiguë était plus faible que les charges virales dans les échantillons des voies respiratoires. En effet, une charge virale médiane de $1,88 \times 10^4$ génome/ml a été rapportée pour les échantillons de selles, ce qui est inférieur à celle trouvée dans les aspirats nasopharyngés (ANP) des patients atteints d'infections respiratoires ($4,9 \times 10^3$ copies/ml). Des données plus récentes montrent que le HBoV peut être détecté directement et spécifiquement dans des tissus tels que le duodénum, la muqueuse des sinus paranasaux et les biopsies intestinales [23].

V. MANIFESTATIONS CLINIQUES

1. Symptômes associés à une infection par bocavirus humain

Les symptômes cliniques les plus fréquemment rapportés chez les personnes où le HBoV est le seul virus détecté : la toux, rhinorrhée et fièvre, qui sont également les symptômes non spécifiques les plus courants conduisant à un dépistage viral respiratoire chez les enfants.

Les diagnostics cliniques les plus fréquents chez les patients séropositifs pour le HBoV, avec ou sans co-infection, comprennent ; les infections des voies respiratoires supérieures, la bronchite, la bronchiolite, la pneumonie et l'exacerbation aiguë de l'asthme. Ce spectre clinique est conforme à celui des autres Infections aiguës des voies respiratoires, comme dans le cas des infections par le VRS et les infections par métapneumovirus (HMPV) [85]. Aucun signe clinique distinct n'a été décrit pour différencier les infections à HBoV positif de celles attribuées à d'autres virus. Cela peut signifier que le HBoV présente un tableau clinique similaire à celui des autres virus responsables des infections aiguës des voies respiratoires, en raison des difficultés de diagnostic du HBoV. Les symptômes semblent persister pendant 1 à 2 semaines en moyenne (intervalle, 2 jours à 3 semaines). Une évolution prolongée de la fièvre (fièvre récurrente) a été signalée chez des patients infectés par le HBoV. [86]. Le HBoV a également été détecté chez des individus présentant des éruptions cutanées, bien qu'aucune association causale n'ait été identifiée [77,79]. Allander et al. ont rapporté une incidence de 42 % d'otite moyenne aiguë chez des patients uniquement séropositifs pour le

HBoV. À l'exception de ce rapport, il existe peu de données sur les co-infections bactériennes [6].

Étant donné que le HBoV et le bocavirus canin et le bocavirus bovin sont étroitement liés et apparentés, il est possible que le bocavirus humain provoque aussi une gastro-entérite comme indiqué précédemment [6]. Des symptômes gastro-intestinaux ont été décrits chez environ 25% de tous les patients présentant un tableau clinique respiratoire [86,88]. En outre, l'ADN du HBoV a été détecté dans les selles d'un bébé de 6 mois qui était suivi pour des problèmes neurologiques et qui avait présenté une diarrhée et une broncho-pneumonie. Les échantillons de selles et les échantillons respiratoires ont révélé un résultat positif pour le HBoV et négatif pour le rotavirus, l'Adénovirus, l'astrovirus et les calicivirus 1 et 2 [89]. En plus, il a été étudié la présence de l'ADN du VHB dans 527 échantillons de selles de patients ambulatoires souffrant de gastro-entérite (< 36 mois) avec ou sans symptômes respiratoires supplémentaires [90], Parmi ces échantillons, 48 cas (9,1 %) étaient positifs pour l'ADN du HBoV. D'autres agents pathogènes entériques ont été trouvés dans 58% de tous les échantillons fécaux positifs au virus HBoV. En revanche, Lee et al. ont détecté l'ADN du HBoV chez seulement 0,8 % des 942 enfants hospitalisés souffrant de gastro-entérite [91]. Neske et ses collègues ont rapporté une fréquence élevée d'ADN du HBoV dans les échantillons de selles d'enfants positifs pour le HBoV dans le NPA (aspiration nasopharyngé) [92].

2. Bocavirus humain et maladies des voies respiratoires chez l'enfant

Le fait que le HBoV soit prédominant dans les échantillons de patients atteints d'IRA ne garantit pas un rôle causal pour les symptômes. Par exemple, de nombreux virus sont transmis par les voies respiratoires sans déclencher de symptômes respiratoires importants. Établir le rôle causal d'un agent spécifique dans une maladie est un processus approfondi qui nécessite de multiples études [93]. Cela est particulièrement difficile de le faire en l'absence de systèmes de culture et/ou de modèles animaux, ce qui constitue un problème commun aux études des autres virus nouvellement identifiés [15].

Toutes les études, ont montré une forte proportion du HBoV dans les échantillons d'enfants âgés de 6 mois à 2 ans, Une étude séroépidémiologique récente du HBoV confirme

cette observation. 71,1% d'une population japonaise âgée de 0 mois à 41 ans étaient séropositifs pour les anticorps contre la protéine VP-1 du HBoV. Le taux de séropositivité était le plus élevé dans la tranche d'âge des moins de 5 ans, Ce tropisme pour les jeunes enfants ouvre un certain nombre de questions. En effet, dans le genre Bocavirus, MVC et BPV infectent préférentiellement les jeunes animaux, Un lien semble exister entre le Bocavirus et la première période de vie dans le développement des mammifères. Une explication possible est que le parvovirus cible les cellules en division, qui sont plus abondantes durant le développement des jeunes mammifères [94].

Il est intéressant de noter que le développement pulmonaire dur jusqu'à l'âge de 18 ans. Et le processus d'alvéolisation se déroule essentiellement depuis la naissance jusqu'à l'âge de deux ans. Durant cette période, les cellules épithéliales prolifèrent rapidement, Le virus pourrait donc infecter et se répliquer dans les tissus pulmonaires. Pendant cette période Les cellules alvéolaires et aussi les fibroblastes et les cellules endothéliales prolifèrent intensivement, Le pourcentage de cellules alvéolaires de type II en prolifération atteint 6 %, alors que ce type de cellules se réplique habituellement très lentement à l'âge adulte [95].

Cependant, la présence du HBoV dans les voies respiratoires n'est pas limitée aux jeunes enfants. Un rapport de cas, décrit une femme de 28 ans présentant une forte suspicion de pneumonie atypique due au HBoV [96]. Et des séries de cas montrent des échantillons positifs pour le HBoV chez des adultes ou enfants de plus de 5 ans, à cette période de la vie, la division cellulaire dans le poumon est rare, mais des lésions dues à des toxines ou des infections pulmonaires peuvent stimuler la prolifération des cellules alvéolaires de type II [97]. Le HBoV pourrait alors profiter l'augmentation de la division cellulaire suite aux dommages induits par d'autres virus. Cette hypothèse est soutenue par le taux élevé de co-infection avec le HBoV [98].

3. Rôle possible des co-infections

Les détections virales multiples sont courantes dans les voies respiratoires des jeunes enfants, le HBoV1 est aussi fréquemment détecté avec d'autres virus respiratoires comme mentionné auparavant. Dans les trois quarts des échantillons respiratoires positifs pour l'ADN du HBoV1, au moins un autre agent pathogène respiratoire peut être détecté. Bien que la

principale hypothèse expliquant les codétectations du HBoV fréquemment observées implique une sorte de persistance inoffensive ou d'excrétion prolongée, le rôle possible du HBoV en tant que véritable co-pathogène reste peu clair et non étudié. Sa présence fréquente aux côtés des autres virus ne peut être mise en doute. Les résultats d'une étude publiée par l'Université de Bonn rapportent une fréquence de codétection de 36%. Des pourcentages aussi élevés ont été signalés par la plupart des études qui ont cherché des co-infections, avec des fréquences de codétection de 18-90% [6,98].

Une autre étude menée par Manning et ses collègues a détecté un ou plusieurs virus supplémentaires dans 43 % des échantillons positifs pour le HBoV [99]. La fréquence globale de codétection parmi les échantillons négatifs pour le HBoV et positifs pour d'autres agents pathogènes viraux dans la même étude était de 17 %. Cette large gamme de résultats s'explique notamment par le panel de diagnostic non standardisé commun aux études publiées, En outre, les différences de sensibilité des tests doivent être prises en compte, en raison de la proportion élevée d'infections à faible charge [100,101].

La codétection d'un autre virus avec le HBoV, généralement lorsque ce dernier à une faible charge virale, est fréquente chez les patients atteints d'une IRA. L'une des hypothèses possibles est que la détection de l'excrétion inoffensive du HBoV est favorisée par l'inflammation des voies respiratoires causée par un autre virus. Une autre raison est que le HBoV est impliqué dans la pathogenèse et d'une certaine manière, dans l'aggravation des symptômes, de sorte qu'il est fréquemment observé chez les patients hospitalisés. Une autre possibilité est que le HBoV soit un virus auxiliaire qui aide d'autres virus dans une autre infection, ou qui a besoin d'aide lui-même pour l'activation ou la réactivation de la réplication. Il n'existe actuellement aucune donnée définissant un mécanisme par lequel le HBoV pourrait être décrit comme étant soit un agent pathogène, soit un passager [15].

En cas d'infection gastro-intestinale il existe un nombre élevé de co-infections avec des agents gastro-intestinaux connus tels que Norovirus et Rotavirus [68].

4. Bocavirus humain chez les patients immunodéprimés

Le HBoV peut provoquer une infection respiratoire chez les adultes et les personnes âgées immunocompétentes ou immunodéprimées, ainsi que des infections nosocomiales [102].

Plusieurs groupes de recherche clinique ont rapporté des cas de patients immunodéprimés/immunodéficients positifs pour le HBoV. Une étude a été menée dans un centre de référence tertiaire à Séoul, en Corée, entre janvier 2010 et décembre 2017 sur un total de 185 patients adultes diagnostiqués pour une infection à bocavirus humain. Sur les 185 patients, 76 (41,1 %) étaient immunodéprimés ; 28 (36,8 %) ont eu des tumeurs solides traitées par chimiothérapie dans les 6 mois suivant le diagnostic du HBoV, 11 (14,5 %) ont souffert d'hémopathies malignes, 19 (25 %) ont subi une transplantation d'organe solide et 18 (23,7 %) ont reçu une greffe de cellules hématopoïétiques. 119(64.3%) patients ont eu une infection communautaire [102].un cas clinique d'infection sévère chez un patient immunodéprimé de 28 ans a également été publié, séropositif pour le HBoV et atteint d'un lymphome à cellules B malignes [87].Ces données nous permettent de conclure que la prévalence et la pathogénicité potentielle du HBoV chez les patients immunodéprimés ne doivent pas être sous-estimées. En revanche, la présence du HBoV chez les adultes immunodéprimés doit probablement être expliquée en termes de réinfection, de persistance ou de réactivation [39].

Exemple d'un cas :

Un homme de 53 ans qui avait subi une greffe du foie huit mois auparavant s'est présenté aux urgences avec de la fièvre, causée par le bocavirus humain [102].

5. Bocavirus humain et affections respiratoires (Infection par HBoV et le développement de l'asthme)

Les infections des voies respiratoires dues à des virus constituent la cause principale de la respiration sifflante aiguë chez les enfants et les nourrissons. Ce qui conduit au développement de l'asthme. Le VRS et le RV sont connus comme des agents qui provoquent la respiration sifflante chez les enfants, de même que le HBoV joue également un rôle dans le développement de la respiration sifflante. On a constaté chez les enfants polonais que

l'implication virale dans la respiration sifflante était significative (83,2%), avec à la fois le HBoV et le métapneumovirus, à environ 11,9%. Ces données indiquent que le HBoV pourrait être à l'origine de la respiration sifflante combinée à l'atopie chez les enfants [103].

Il a été constaté que les nourrissons atteints de bronchiolite induite par le VRS présentaient une maladie plus grave que les nourrissons atteints de bronchiolite induite par le HBoV, qui présentaient une bronchiolite légère. En outre, le HBoV augmentait la gravité de la bronchiolite chez les nourrissons co-infectés par le VRS, ce qui confirme le rôle pathogène de ce virus dans les maladies respiratoires de l'enfant.

Ces données appuient l'idée que, bien que le VRS soit le principal pathogène responsable de la bronchiolite, des virus tels que le HBoV sont également impliqués, soit seuls, soit en tant qu'infections doubles [104]. Pour confirmer ces résultats, il a été démontré que le HBoV sévère provoquait une bronchiolite accompagnée d'une respiration sifflante récurrente et d'asthme chez environ 10 % des enfants hospitalisés [105]. Bien que le bocavirus soit fréquemment associé à des épisodes aigus de respiration sifflante, les études sur les conséquences à long terme de l'infection par le HBoV sont limitées. Et aussi L'association entre l'infection par le HBoV au début de la vie et l'asthme n'est toujours pas claire, et des données supplémentaires sont nécessaires pour établir cette corrélation. Il a été signalé chez les jeunes enfants que, contrairement au RV, l'infection par le HBoV n'était pas associée à des réponses pro-inflammatoires ou de type Th2 et que la co-infection RV-HBoV provoquait une réponse immunitaire non de type Th2 [106].

Chez des enfants hospitalisés pour une bronchiolite à HBoV/VRS, il a été constaté que tous les enfants du groupe HBoV ont développé une respiration sifflante récurrente, tandis que la moitié des enfants du groupe HBoV ont développé de l'asthme et une atopie [107]. Chez les enfants de plus de 2 ans hospitalisés pour une exacerbation aiguë et sévère de l'asthme, le HBoV s'est avéré être la cause prédominante, ce qui démontre une corrélation significative entre l'infection par le HBoV et l'exacerbation de l'asthme. Il a également été suggéré que le HBoV pouvait être un agent causal de l'exacerbation de l'asthme en raison de la fréquence élevée de l'infection par le HBoV chez les enfants asthmatiques [108]. En outre l'asthme et la respiration sifflante étaient significativement associés à la bronchiolite à HBoV chez les enfants que dans la bronchiolite à VRS chez les enfants de 5 à 7 ans [105].

VI. DIAGNOSTIC

1. Biologie

Le diagnostic des infections virales aiguës des voies respiratoires repose généralement sur des tests qualitatifs et quantitatifs basés sur la PCR qui détectent les génomes des virus dans les échantillons respiratoires. La détection du HBoV est principalement effectuée par des techniques moléculaires, à savoir la PCR dans les échantillons respiratoires, mais il existe un nombre limité de laboratoires de virologie pour se charger [1].

1.1. Phase pré-analytique

La recherche de bocavirus humain se fait principalement sur des échantillons respiratoires tels que les écouvillons nasopharyngés, l'aspirat nasopharyngé ou le lavage nasal et les sécrétions nasales ou nasopharyngées [92].

➤ Mode de prélèvement

Introduire l'écouvillon dans la fosse nasale jusqu'à atteindre le nasopharynx (environ 7 cm de l'arc chez l'adulte), puis effectuer 2 rotations, puis retirer l'écouvillon sans toucher les bords, puis introduire l'écouvillon directement dans le tube, le casser à ras bord, fermer le tube, désinfecter le tube avec une lingette imbibée d'alcool à 70°. Il est indispensable de ne pas confondre entre les écouvillons pour des prélèvements bactériologie et les écouvillons pour des prélèvements de virologie (Additionnés d'antibiotiques et d'antifongiques) [112].

Tableau VI: Méthode d'échantillonnage en cas d'infection par le bocavirus humain[113].

Analyse	type de récipient	Prélèvement	Conditions de transport et d'acheminement	Remarque
Biologie moléculaire: Recherche de Bocavirus Humain	Ecouvillon dans un milieu de transport viral (Kit fourni par l'INH).	<ul style="list-style-type: none"> •Ecouvillonnage nasopharyngé •Produit d'aspiration nasopharyngé ou lavage nasal •Sécrétions nasales ou nasopharyngées 	Acheminement dans 48h à température ambiante (entre 15 et 28 °C)	Prélèvements potentiellement infectieux: Manipulation respectant les bonnes pratiques de prélèvement.

1.2. Diagnostic virologique spécifique

1.2.1. Méthode Moléculaire (Réaction en chaîne par polymérase PCR)

Pour le diagnostic des infections par le HBoV1, l'utilisation de tests qualitatifs n'est pas possible car la persistance prolongée de l'ADN du HBoV1 dans les voies respiratoires complique l'interprétation d'un résultat positif. La principale méthode de détection des infections par le HBoV dans les échantillons respiratoires et gastro-intestinaux était représentée par un outil direct, à savoir la PCR. Qui a été suivie d'une nested (La réaction en chaîne par polymérase emboîtée également appelée PCR nichée (Nested PCR)) et real-time (RT)-PCR. Les techniques de PCR permettent d'isoler des fragments du génome viral à partir d'échantillons de NPA, de broncho-alvéoles, de selles, de sérum et d'urine par amplification des régions génétiques NP1, NS1 ou/et VP1/2[15], ou par d'autres méthodes de diagnostic du HBoV1 basées sur les acides nucléiques. NP1 et NS1 sont plus conservés que VP1/2, et sont donc couramment ciblés pour la détection du virus par PCR. La RT-PCR présente un avantage par rapport à la PCR classique car elle est plus spécifique et plus rapide, mais son besoin d'oligosondes plus coûteuses la rend limitative. L'application de la RT-PCR aux gènes

NP1 et VP1 pour la détection du HBoV dans les écouvillons, les échantillons fécaux et le sang total a permis d'obtenir une sensibilité clinique de 100 % et une spécificité clinique de 94 % et 93 % respectivement pour les tests NP1 et VP1 [9].

Par la suite, des tests de multiplexage ont été développés pour détecter les géotypes du HBoV dans les infections respiratoires ; il s'agit notamment des tests commerciaux : Luminex moléculaire diagnostics (Toronto, Canada) et RespiFinder (Pathofinder, Maastricht, Pays-Bas). Plus récemment, des techniques d'amplification indépendantes de la séquence combinées à des plateformes de séquençage de nouvelle génération ont été introduites permettant une détection rapide et simultanée de nombreux agents pathogènes. Malgré leurs inconvénients actuels (C'est-à-dire le coût élevé, l'intensité de la main-d'œuvre, le long délai d'exécution, la formation spécifique du personnel, etc.), par rapport à la RT-PCR, ces nouvelles approches peuvent fournir davantage d'informations sur l'espèce/le type de virus ; elles présentent donc un intérêt pour le diagnostic des virus dans les environnements cliniques et de santé publique [114].

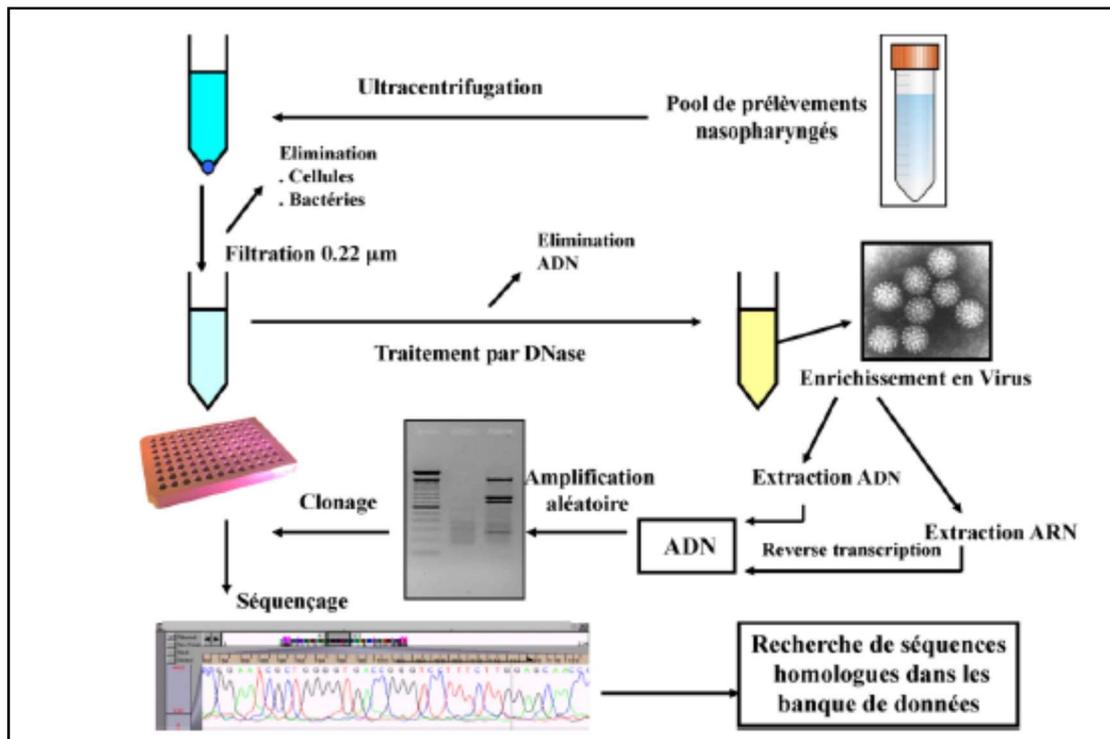


Figure 19: Schéma simplifié des étapes de la PCR classique [21].

Les échantillons sont ultra-centrifugés, filtrés pour éliminer toutes les autres cellules et bactéries contenues dans les prélèvements nasopharyngés, puis traités à la DNase pour éliminer toute contamination par l'ADN bactériennes ou de cellules humaines afin d'obtenir un enrichissement virales. Puis, toutes les séquences d'ADN présentes dans le milieu sont extraites et amplifiées de façon aléatoire via des amorces universelles. Après clonage et séquençage, l'identification des nouvelles séquences obtenues se fait par simple comparaison avec des banques d'ADN (Figure 19) [6].

1.2.2. Méthode sérologique

Des méthodes sérologiques ont été mises au point pour l'estimation des anticorps spécifiques du HBoV dans les échantillons de sérum ; le western blot et l'immunofluorescence en font partie. L'ELISA et l'essai immuno-enzymatique (EIA) sont des essais sérologiques qualitatifs et quantitatifs fiables utilisés pour détecter les anticorps IgG et IgM et l'affinité des IgG. en utilisant des protéines de capsid VP2 ou VLP recombinantes ; cette dernière, par exemple, est produite par une lignée cellulaire d'insecte infectée par un vecteur baculovirus et ensuite utilisée pour produire des antisérums anti-HBoV de lapin qui sont appliqués pour développer un test ELISA. Le test d'avidité IgG permet de distinguer les infections primaires et secondaires ou les activations immunitaires avec une spécificité de diagnostic élevée. Des données récentes ont indiqué que les enfants ayant une immunité préexistante au HBoV2 présentent une réactivité croisée avec le HBoV1, ce qui constitue un paradigme du phénomène hypothétique du péché antigénique originel. Notamment, la présence du HBoV chez les enfants a été déterminée par la détection qualitative du NPA par PCR et l'estimation ELISA des anticorps IgM dans le sérum. Les deux tests se sont révélés très sensibles et spécifiques ; cependant, l'ELISA présentait une sensibilité plus faible que la PCR (81,8 % contre 100 %) mais une spécificité plus élevée (100 % contre 78 %). Les tests sérologiques peuvent avoir une faible sensibilité pendant les infections aiguës en raison d'une séroconversion tardive (figure 20). Un IgM positif associé à une faible avidité des IgG, ou un titre d'IgG multiplié par 4 dans des échantillons de sérum appariés sont des critères qui assurent un diagnostic spécifique de l'infection aiguë par le HBoV1(23).

Nous recommandons qu'au moins deux des cinq facteurs suivants soient présents pour le diagnostic d'une primo-infection aiguë par le HBoV1 : charge d'ADN élevée par PCR quantitative ($>10^6$ copies d'ADN du HBoV1 par ml de sécrétions nasopharyngées), ARNm du HBoV1 dans les sécrétions nasopharyngées, IgM positif, faible avidité des IgG, ou augmentation d'au moins 4 fois du titre des IgG dans des échantillons de sérum [43].

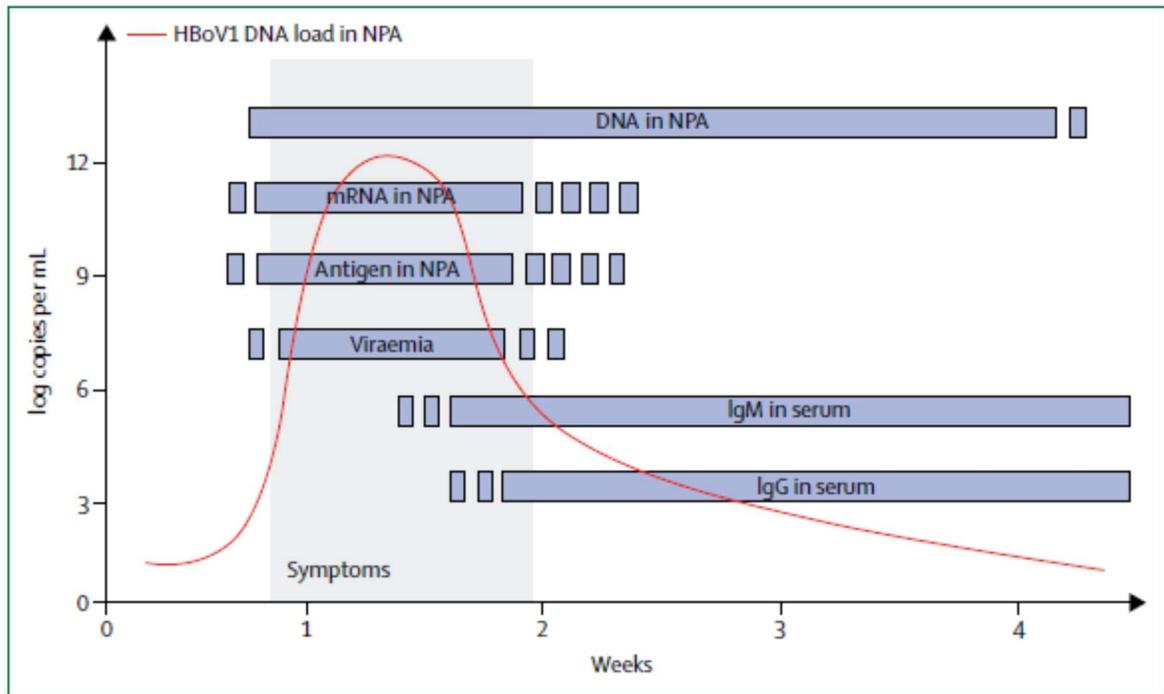


Figure 20: Schéma temporel des variables cliniquement pertinentes au cours de l'évolution d'une primo-infection aiguë par le HBoV1 [1].

L'évolution de la charge en ADN du HBoV1 dans le NPA est représentée par la courbe rouge. Tous les autres paramètres sont représentés qualitativement par des barres bleues. Les extrémités en pointillés des barres bleues indiquent une variation ou une incertitude [1].

1.3. Diagnostic virologique non spécifique

1.3.1. Lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH) et l'infection par le bocavirus humain

La lymphohistiocytose hémophagocytaire est rare. Elle touche presque exclusivement les nourrissons âgés de moins de 18 mois. Elle implique un défaut des mécanismes de cytotoxicité ciblée et des contrôles inhibiteurs des cellules T tueuses naturelles et cytotoxiques, entraînant une production excessive de cytokines et une accumulation de macrophages et de cellules T activées dans divers organes. Les cellules de la moelle osseuse et/ou de la rate peuvent attaquer les globules rouges, les globules blancs et/ou les plaquettes. Le tableau clinique habituel peut associer, des adénopathies, une hépato-splénomégalie, de la fièvre, une éruption cutanée et des troubles neurologiques.

➤ Paramètres hématologiques et biologiques associés à la HLH

- Cytopénie impliquant > 2 lignées cellulaires (hémoglobine < 9 g/dl [90 g/L], nombre absolu de neutrophiles < 100/μL [$0,10 \times 10^9/L$], plaquettes < 100 000/μL [$100 \times 10^9/L$])
- Hypertriglycémie (triglycérides à jeun > 177 mg/dl [2,0 mmol/L])
- Hypofibrinogénémie (fibrinogène < 150 mg/dl [1,5 g/L])
- Hémophagocytose (dans les prélèvements de biopsie de la moelle osseuse, de la rate ou des ganglions lymphatiques)
- Ferritine sérique > 500 ng/ml (> 1123,5 pmol/Lng/ml)
- Augmentation du taux d'interleukine-2 (IL-2) (CD25) (> 2400 U/ml)

HLH est associée à une grande variété de maladies, y compris l'immunodéficience, les tumeurs malignes et les infections. Dans la catégorie des infections, les infections virales sont les plus fréquentes et comprennent le virus d'Epstein-Barr, le cytomégalovirus, le virus de l'herpès simplex, le virus de l'herpès zoster et le parvovirus B19. et aussi le bocavirus humain est également accusé d'avoir provoqué cette maladie, Cela est confirmé par une étude réalisée en 2017 en Turquie par le département d'hématologie pédiatrique, qui a analysé deux cas de HLH, l'un âgé de 6 mois et l'autre de 4 ans, chez qui le HBoV a été détecté par PCR des

sécrétions nasopharyngées. La question de savoir comment le HBoV a causé l'HLH est importante. Malgré sa présence dans les sécrétions des voies respiratoires, le HBoV provoque également une virémie pendant sa répllication active, le virus peut être détecté dans le sang/sérum des patients infectés. Ce virus pénètre dans l'hôte par les voies respiratoires, atteint la circulation sanguine et pénètre dans le tractus gastro-intestinal par la circulation sanguine ou par ingestion. La virémie peut être un élément déclencheur du HBoV pour provoquer la survenue d'une HLH [115,116].

2. Radiologie

2.1. Radiographie pulmonaire

La majorité des patients séropositifs pour le HBoV présentaient des symptômes suffisamment graves pour que les médecins traitants envisagent de réaliser une radiographie thoracique. 8 des 10 (80 %) patients qui ont subi une radiographie pulmonaire présentaient des anomalies visibles [109]. Chez ces 8 patients, aucune coïnfection n'a été observée. Ce pourcentage élevé de pathologie est conforme aux résultats des autres groupes de recherche clinique, qui ont trouvé une pathologie similaire dans 43% à 83% des cas [15]. Le diagnostic le plus courant était la bronchopneumonie (centrale), dans 18% des cas, une pneumonie segmentaire/lobaire a été diagnostiquée [109]. Des cas de pneumonie centrale positive au HBoV ainsi que de pneumonie interstitielle et lobaire, en particulier chez les nouveau-nés et les nourrissons [15].



Figure 21: Radiographie pulmonaire du patient atteint du bocavirus humain 1[110].

Des Infiltrats interstitiels bilatéraux, et les lobes supérieurs et inférieurs droits étaient en atélectasie.

Chez certains patients atteints du HBoV1, on peut observer une hyperinflation pulmonaire, une tuméfaction de la paroi bronchique (présent dans ~48% des cas), un œdème pulmonaire (rare) [110].

Par ailleurs 34 % des patients ne présentant aucune anomalie à la radiographie pulmonaire conserveront une image normale tout au long de leur affection [87].

2.2. Tomodensitométrie thoracique

La TDM (Tomodensitométrie thoracique) est réalisée lorsque la radiographie du poumon n'est pas très significative. Il s'agit d'un examen d'imagerie qui "scanne" une zone du corps et donne des images en coupe de cette zone à l'aide d'un faisceau de rayons X. Il peut être utilisé pour explorer les structures anatomiques du thorax : les poumons, la plèvre, le cœur, les os, les tissus mous et les vaisseaux qui alimentent les bronches et les poumons. Leur principe est simple : les rayons X sont plus ou moins absorbés par les tissus en fonction de leur densité. Un support informatique permet ensuite d'analyser les données et de créer des images en coupe de la zone explorée. Les différentes structures du thorax sont affichées dans une gamme de gris. Cela permet de les identifier et de vérifier leur volume, leur morphologie et de détecter d'éventuelles anomalies [111].

Les images tomodensitométriques en cas d'infection par le HBoV, ont montré des opacités bilatérales et des consolidations péri-bronchiques (modèle de pneumonie multifocale) sans épanchement pleural. Le patient a été admis dans l'unité de soins intensifs et intubé. Trois semaines après la présentation initiale, la pneumonie HBoV a commencé à s'améliorer (figure 22) [102].

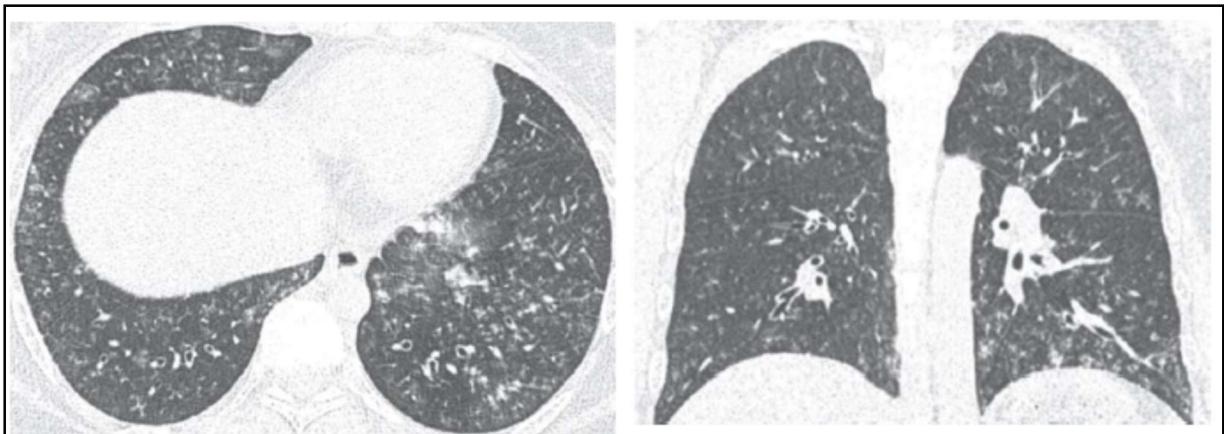


Figure 22: Image tomodensitométriques d'un patient atteint du HBoV1, sans maladie sous-jacente marquée, admis avec de la toux et de la fièvre [102].

VII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Les infections par le HBoV n'ont pas encore de traitement spécifique approuvé, et aucune étude comparative des médicaments antiviraux n'a été menée. Le traitement de choix est le soin de soutien, et seul un traitement symptomatique peut être prescrit :

1. Antalgiques

Contre la douleur et la fièvre du type paracétamol ; La posologie est de 500 à 1000mg par prise avec maximum 4 prises espacées de 4 à 6h pour les adultes. Et pour les enfants la dose quotidienne recommandée est de 60mg/kg/j divisée en 4 prises [117].

2. Bronchodilatation

Les bêta-2-mimétiques peuvent être administrés avec de l'oxygène et sous contrôle de la saturation transcutanée. Leur efficacité doit être évaluée après deux aérosols sur la détresse respiratoire [118].

3. Assistance respiratoire

Pour les enfants atteints de bronchiolite grave, de respiration sifflante ou de pneumonie [1].

4. Corticothérapie

La corticothérapie est fréquemment utilisée dans la phase aiguë de la bronchiolite [118]. La prednisolone n'a pas été jugée efficace dans une analyse post-hoc d'un essai contrôlé aléatoire sur des enfants présentant une respiration sifflante et une infection par le HBoV1 confirmée par voie sérologique [119].

5. Antibiothérapie

L'antibiothérapie n'est pas indiquée comme traitement de première intention. Cependant, son utilisation est répandue en cas de surinfections bactériennes. Les antibiotiques sont généralement prescrits lors d'une otite moyenne aiguë, d'un foyer pulmonaire radiologique, purulence des expectorations [118].

Bien que le bocavirus humain ait été associé à des infections respiratoires aiguës, la maladie est souvent autolimitée et non compliquée. Aucune mesure préventive spécifique n'est disponible [1].

CONCLUSION

Les infections respiratoires aiguës sont les maladies infectieuses les plus courantes chez l'homme. Les enfants peuvent souffrir de six à huit infections respiratoires par an, surtout celles qui surviennent dans la petite enfance, affectent les voies respiratoires inférieures. Chez les enfants de moins de deux ans, ces infections sont l'une des causes les plus fréquentes d'hospitalisation, donnant lieu à de nombreuses consultations médicales tant dans les services de soins primaires que dans les services d'urgence des hôpitaux. Le bocavirus humain 1 est l'un des agents étiologiques les plus fréquemment associés aux infections des voies respiratoires chez l'enfant.

Il y a de plus en plus de preuves indiquant que le HBoV1 est un pathogène respiratoire important. Dans l'ensemble, une quantité non négligeable des données est actuellement disponible concernant le HBoV1, alors que l'on sait relativement peu de choses sur les autres bocavirus humains (HBoV2, HBoV3, HBoV4). Bien que la plupart des études se basent sur la détection par PCR dans les sécrétions des voies respiratoires, seules quelques unes ont confirmé le diagnostic du HBoV1 avec des procédures plus spécifiques. L'application de méthodes et de critères de diagnostic plus rigoureux sera cruciale pour l'avenir.

Il a été recommandé qu'au moins deux des cinq facteurs suivants soient présents pour diagnostiquer une primo-infection aiguë par le HBoV1 : charge d'ADN élevée dans les sécrétions nasopharyngées, ARNm présent dans les sécrétions nasopharyngées, IgM positif, faible avidité des IgG ou titre d'IgG multiplié par 4 dans des échantillons de sérum appariés.

RESUME

Titre : les infections respiratoires à Bocavirus humain (HBoV1) chez l'enfant

Auteur : BEN AABOU Meryam

Mots clés : Bocavirus humain, Enfant, Infections respiratoires, Tests moléculaires

Le bocavirus humain 1 (HBoV1), appartenant à la famille des Parvoviridae, a été découvert en 2005, dans des échantillons nasopharyngés d'enfants souffrant d'infections des voies respiratoires. Trois autres bocavirus, HBoV2, HBoV3, HBoV4 ont été découverts en 2009-2010. Ces virus ont principalement été trouvés dans des échantillons de matières fécales et leur rôle dans les maladies humaines est encore incertain.

Le HBoV1 est à l'origine d'un large éventail de maladies respiratoires chez les enfants, notamment le rhume, l'otite moyenne aiguë, la pneumonie, la bronchiolite et les exacerbations de l'asthme. L'ADN du HBoV1 peut persister dans les sécrétions des voies respiratoires pendant des mois après une infection aiguë.

La PCR quantitative et la sérologie sont les meilleures approches de diagnostic de HBoV. En raison de leur haute spécificité clinique. Les développements diagnostics tels que la détection de l'ARNm du HBoV1 et de l'antigène ont montré des résultats intéressants.

Le diagnostic correct du HBoV exige une attention supplémentaire, de même que la nécessité d'évaluer le HBoV en termes d'interaction avec d'autres virus respiratoires qui peuvent être détectés simultanément dans les épisodes cliniques.

ABSTRACT

Title: Human Bocavirus (HBoV1) respiratory infections in children

Author: BEN AABOU Meryam

Keywords: Human bocavirus, Child, Respiratory infections, Molecular tests

Human bocavirus 1 (HBoV1), belonging to of the family Parvoviridae, was discovered in nasopharyngeal samples from children with respiratory infections in 2005. Three other bocaviruses, HBoV2, HBoV3, and HBoV4 were discovered in 2009-2010. These viruses have mainly been found in fecal samples and their role in human disease is still uncertain.

HBoV1 causes a wide range of respiratory diseases in children, including the common cold, acute otitis media, pneumonia, bronchiolitis and asthma exacerbations. HBoV1 DNA can persist in respiratory tract secretions for months after an acute infection.

Quantitative PCR and serology are better diagnostic approaches. Due to their high clinical specificity, diagnostic developments such as HBoV1 mRNA and antigen detection have shown interesting results.

The proper diagnosis of HBoV needs additional attention, as does the necessity to evaluate human bocavirus in terms of interaction with other respiratory viruses that may be detected simultaneously in clinical illnesses.

ملخص

العنوان: التهابات الجهاز التنفسي بفيروس بوكا البشري لدى الأطفال
الكلمات المفتاحية: فيروس بوكا البشري ، الطفل ، عدوى الجهاز التنفسي ، الفحوصات الجزيئية
المؤلف: بنعبو مريم

في عام 2005، تم اكتشاف فيروس بوكا البشري (bocavirus humain) ، وهو عضو في عائلة Parvoviridae ، في عينات من الأطفال المصابين بالتهابات الجهاز التنفسي. تم اكتشاف ثلاثة فيروسات بوكا أخرى ، HBoV2 ، HBoV3 ، HBoV4 ، في 2009-2010 تم العثور على هذه الفيروسات بشكل أساسي في عينات البراز ولا يزال دورها في الإصابة بالأمراض البشرية غير واضح.

يسبب HBoV1 مجموعة واسعة من أمراض الجهاز التنفسي لدى الأطفال، بما في ذلك نزلات البرد والتهاب الوريد الحاد والالتهاب الرئوي والتهاب الشعب الهوائية وتفاقم الربو. يمكن أن يدوم تواجد الحمض النووي لفيروس بوكا البشري في إفرازات الجهاز التنفسي لعدة أشهر بعد الإصابة الحادة.

ومن النهج التشخيصية الأفضل استخداماً تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) ودراسة المصل. نظراً لخصوصيتها السريرية العالية ، وأظهرت التطورات التشخيصية مثل الكشف عن الحمض النووي الريبي والمستضد نتائج مثيرة للاهتمام.

ويتطلب التشخيص الصحيح لفيروس بوكا البشري اهتماماً إضافياً ، فضلاً عن الحاجة إلى تقييم هذا فيروس من حيث التفاعل مع الفيروسات التنفسية الأخرى التي يمكن اكتشافها في وقت واحد في الحلقات السريرية.

REFERENCES

- [1] Christensen A, Kesti O, Elenius V, Eskola AL, Døllner H, Altunbulakli C, et al. Human bocaviruses and paediatric infections. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(6):418-26.
- [2] Leeb RT, Price S, Sliwa S, Kimball A, Szucs L, Caruso E, et al. COVID-19 trends among school-aged children—United States, March 1–September 19, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(39):1410.
- [3] Schildgen O, Schildgen V. The role of the human bocavirus (HBoV) in respiratory infections. In: *Advanced Techniques in Diagnostic Microbiology*. Springer; 2018. p. 281-301.
- [4] Zhang N, Wang L, Deng X, Liang R, Su M, He C, et al. Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans. *J Med Virol*. 2020;92(4):408-17.
- [5] Tolou H, Buisson Y. [Human Bocavirus: a new respiratory pathogen?]. *Médecine Trop Rev Corps Santé Colon*. 1 mars 2007;67:13-4.
- [6] Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci*. 2005;102(36):12891-6.
- [7] Bastien N, Brandt K, Dust K, Ward D, Li Y. Human Bocavirus Infection, Canada. *Emerg Infect Dis*. mai 2006;12(5):848-50.
- [8] Guido M, Tumolo MR, Verri T, Romano A, Serio F, De Giorgi M, et al. Human bocavirus: Current knowledge and future challenges. *World J Gastroenterol*. 21 oct 2016;22(39):8684-97.
- [9] Tozer SJ, Lambert SB, Whiley DM, Bialasiewicz S, Lyon MJ, Nissen MD, et al. Detection of human bocavirus in respiratory, fecal, and blood samples by real-time PCR. *J Med Virol*. 2009;81(3):488-93.

- [10] Wang K, Wang W, Yan H, Ren P, Zhang J, Shen J, et al. Correlation between bocavirus infection and humoral response, and co-infection with other respiratory viruses in children with acute respiratory infection. *J Clin Virol*. 2010;47(2):148-55.
- [11] Hamza IA, Jurzik L, Wilhelm M, Überla K. Detection and quantification of human bocavirus in river water. *J Gen Virol*. 2009;90(11):2634-7.
- [12] Räsänen S, Lappalainen S, Kaikkonen S, Hämäläinen M, Salminen M, Vesikari T. Mixed viral infections causing acute gastroenteritis in children in a waterborne outbreak. *Epidemiol Infect*. 2010;138(9):1227-34.
- [13] Li H, He M, Zeng P, Gao Z, Bian G, Yang C, et al. The genomic and seroprevalence of human bocavirus in healthy Chinese plasma donors and plasma derivatives. *Transfusion (Paris)*. 2015;55(1):154-63.
- [14] Foulongne V, Segondy M. Le bocavirus humain (HboV) un nouveau pathogène respiratoire? *Rev Francoph Lab*. 1 nov 2006;2006(386):37-40.
- [15] Schildgen O, et al. Human Bocavirus: Passenger or Pathogen in Acute Respiratory Tract Infections? *Clin Microbiol Rev*. avr 2008;21(2):291-304.
- [16] Catalano-Pons C, Vallet C, Lebon P, Gendrel D. Infections à Bocavirus humain. *Médecine Mal Infect*. 1 juin 2009;39(6):353-5.
- [17] Gurda BL, Parent KN, Bladek H, Sinkovits RS, DiMattia MA, Rence C, et al. Human Bocavirus Capsid Structure: Insights into the Structural Repertoire of the Parvoviridae. *J Virol*. juin 2010;84(12):5880-9.
- [18] Kailasan S, Garrison J, et al. Mapping Antigenic Epitopes on the Human Bocavirus Capsid. *J Virol*. 1 mai 2016;90(9):4670-80.
- [19] Brieu N, Gay B, Segondy M, Foulongne V. Electron Microscopy Observation of Human Bocavirus (HBoV) in Nasopharyngeal Samples from HBoV-Infected Children. *J Clin Microbiol*. 1 oct 2007;45(10):3419-20.

- [20] LIBRARY LDP. Human bocavirus-4 capsid, molecular model - Stock Image - C038/3544 [Internet]. Science Photo Library. [cité 14 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencephoto.com/media/908724/view/human-bocavirus-4-capsid-molecular-model>
- [21] Foulongne V, Segondy M. [Human bocavirus (HBoV)]. *Pathol Biol (Paris)*. mars 2009;57(2):197-202.
- [22] Bhat R, Almajhdi FN. Induction of Immune Responses and Immune Evasion by Human Bocavirus. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(8):728-35.
- [23] Guido M, et al. Human Bocavirus: Current knowledge and future challenges. *World J Gastroenterol*. 21 oct 2016;22:8684-97.
- [24] Kapoor A, Simmonds P, et al. Human Bocaviruses Are Highly Diverse, Dispersed, Recombination Prone, and Prevalent in Enteric Infections. *J Infect Dis*. 1 juin 2010;201(11):1633-43.
- [25] Schildgen O, Qiu J, Söderlund-Venermo M. Genomic features of the human bocaviruses. *Future Virol*. 1 janv 2012;7(1):31-9.
- [26] Coudray-Meunier C. Virus entériques transmissibles par voie alimentaire: détection, typage, pouvoir infectieux et nouvelles technologies [PhD Thesis]. AgroParisTech; 2014.
- [27] Deng X, Yan Z, et al. Replication of an Autonomous Human Parvovirus in Non-dividing Human Airway Epithelium Is Facilitated through the DNA Damage and Repair Pathways. *PLoS Pathog*. 14 janv 2016;12(1):e1005399.
- [28] Chen, A. Y., & Qiu, J. (2010). Parvovirus infection-induced cell death and cell cycle arrest. *Future virology*, 5(6), 731-743.
- [29] Marchini, Antonio, et al. "Oncolytic parvoviruses: from basic virology to clinical applications." *Virology journal* 12.1 (2015): 1-16.

- [30] Berns KI. Parvovirus replication. *Microbiol Rev.* sept 1990;54(3):316-29.
- [31] Vihinen-Ranta M, Suikkanen S, Parrish CR. Pathways of Cell Infection by Parvoviruses and Adeno-Associated Viruses. *J Virol.* 1 juill2004;78(13):6709-14.
- [32] Tattersall P. Replication of the parvovirus MVM II. isolation and characterization of intermediates in the replication of the viral deoxyribonucleic acid. *J Virol.* 1973;12(6):1446-56.
- [33] Dijkman R, Koekkoek SM, Molenkamp R, Schildgen O, van der Hoek L. Human bocavirus can be cultured in differentiated human airway epithelial cells. *J Virol.* 2009;83(15):7739-48.
- [34] Chen AY, Cheng F, Lou S, Luo Y, Liu Z, Delwart E, et al. Characterization of the gene expression profile of human bocavirus. *Virology.* 2010;403(2):145-54.
- [35] Sun Y. Molecular characterization of infectious clones of the minute virus of canines reveals unique features of bocaviruses. *J Virol.* 2009;83(8):3956-67.
- [36] Qiu J, Cheng F, Johnson FB, Pintel D. The transcription profile of the bocavirus bovine parvovirus is unlike those of previously characterized parvoviruses. *J Virol.* 2007;81(21):12080-5.
- [37] Li L, Shan T, Wang C, Côté C, Kolman J, Onions D, et al. The fecal viral flora of California sea lions. *J Virol.* 2011;85(19):9909-17.
- [38] Soares LS, et al. Molecular epidemiology of human bocavirus in children with acute gastroenteritis from North Region of Brazil. *J Med Microbiol.* 2019;68(8):1233-9.
- [39] Allander T. Human bocavirus. *J Clin Virol.* 2008;41(1):29-33.
- [40] Abdel-Moneim AS. Evolutionary and genetic analysis of human bocavirus genotype-1 strains reveals an evidence of intragenomic recombination. *J Med Microbiol.* 2017;66(2):245-54.

- [41] Söderlund M, von Essen R, Haapasaari J, Kiistala U, Kiviluoto O, Hedman K. Persistence of parvovirus B19 DNA in synovial membranes of young patients with and without chronic arthropathy. *The Lancet*. 1997;349(9058):1063-5.
- [42] Kapoor A, Simmonds P, Slikas E, Li L, Bodhidatta L, Sethabutr O, et al. Human bocaviruses are highly diverse, dispersed, recombination-prone, and prevalent in enteric infections. *J Infect Dis*. 2010;201(11):1633-43.
- [43] Servant-Delmas A, Laperche S, Mercier M, Lefrère JJ. Genetic diversity of human erythroviruses. *Pathol Biol (Paris)*. 2008;57(2):167-74.
- [44] Hao R, Ni K, Xia Q, Peng C, Deng Y, Zhao X, et al. Correlation between nucleotide mutation and viral loads of human bocavirus 1 in hospitalized children with respiratory tract infection. *J Gen Virol*. 2013;94(5):1079-85.
- [45] Jartti T, Hedman K, Jartti L, Ruuskanen O, Allander T, Söderlund-Venermo M. Human bocavirus—the first 5 years. *Rev Med Virol*. 2012;22(1):46-64.
- [46] MARIS P. Efficacité virucide de huit désinfectants contre les pneumovirus, coronavirus et parvovirus. *Ann Rech Vét*. 1990;21(4):275-9.
- [47] Andersen, B. M. (2019). Microbes, Transmission Routes and Survival Outside the Body. In *Prevention and Control of Infections in Hospitals* (pp. 23-28). Springer, Cham.
- [48] Zhao LQ, Qian Y, Zhu RN, Deng J, Wang F, Dong HJ, et al. Seroprevalence of antibody against human bocavirus in Beijing, China. *Zhonghua Er Ke Za Zhi Chin J Pediatr*. 2008;46(2):111-4.
- [49] Endo R, Ishiguro N, Kikuta H, Teramoto S, Shirakoohi R, Ma X, et al. Seroepidemiology of human bocavirus in Hokkaido prefecture, Japan. *J Clin Microbiol*. 2007;45(10):3218-23.
- [50] Uršič T, Petrovec M. Human Bocavirus. In: *Emerging Infectious Diseases*. Elsevier; 2014. p. 191-201.

- [51] Jartti T, Hedman K, Jartti L, Ruuskanen O, Allander T, Söderlund-Venermo M. Human bocavirus-the first 5 years. *Rev Med Virol.* janv 2012;22(1):46-64.
- [52] Madi NM, Al-Adwani A. Human bocavirus (HBoV) in Kuwait:molecularepidemiology and clinicaloutcome of the virus among patients withrespiratorydiseases. *J Med Microbiol.* juill2020;69(7):1005-12.
- [53] Bocavirus Infection Treatment, Symptoms, Signs&Diagnosis [Internet]. eMedicineHealth. [cité 23 avr 2021]. Disponible sur: https://www.emedicinehealth.com/bocavirus/article_em.htm
- [54] Deng X, Li Y, Qiu J. Human bocavirus 1 infects commerciallyavailableprimaryhumanairwayepithelium cultures productively. *J Virol Methods.* 2014;195:112-9.
- [55] Sun B, Cai Y, Li Y, Li J, Liu K, Li Y, et al. The nonstructuralproteinNP1 of humanbocavirus 1 inducescell cycle arrest and apoptosis in Hela cells. *Virology.* 2013;440(1):75-83.
- [56] Zou W, Cheng F, Shen W, EngelhardtJF, Yan Z, Qiu J. NonstructuralproteinNP1 of humanbocavirus 1 plays a criticalrole in the expression of viral capsidproteins. *J Virol.* 2016;90(9):4658-69.
- [57] Guidotti LG, ChisariFV. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immuneresponse. *AnnuRevImmunol.* 2001;19(1):65-91.
- [58] Foulongne V, Rodière M, Segondy M. Human Bocavirus in Children. *Emerg Infect Dis.* mai 2006;12(5):862-3.
- [59] Braciale TJ, Sun J, Kim TS. Regulating the adaptive immune response to respiratory virus infection. *Nat RevImmunol.* 2012;12(4):295-305.
- [60] Lindner J, et al. CD4+ T helper cellresponsesagainsthumanbocavirus viral protein 2 viruslikeparticles in healthyadults. *J Infect Dis.* 2008;198(11):1677-84.

- [61] Endo R, Ishiguro N, Kikuta H, Teramoto S, Shirkoohi R, Ma X, et al. Seroepidemiology of human bocavirus in Hokkaido prefecture, Japan. *J Clin Microbiol.* 2007;45(10):3218-23.
- [62] Legg JP, Hussain IR, Warner JA, Johnston SL, Warner JO. Type 1 and type 2 cytokine imbalance in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(6):633-9.
- [63] Chung J-Y, Han TH, Kim J-S, Kim SW, Park C-G, Hwang E-S. Th1 and Th2 cytokine levels in nasopharyngeal aspirates from children with human bocavirus bronchiolitis. *J Clin Virol.* 2008;43(2):223-5.
- [64] Kantola K, Hedman L, Tanner L, Simell V, Mäkinen M, Partanen J, et al. B-cell responses to human bocaviruses 1–4: new insights from a childhood follow-up study. *PLoS One.* 2015;10(9):e0139096.
- [65] Meriluoto M, Hedman L, Tanner L, Simell V, Mäkinen M, Simell S, et al. Association of human bocavirus 1 infection with respiratory disease in childhood follow-up study, Finland. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(2):264.
- [66] Hedman L, Hedman K. Dating of human bocavirus infection with protein-denaturing IgG-avidity assays—secondary immune activations are ubiquitous in immunocompetent adults. *J Clin Virol.* 2010;48(1):44-8.
- [67] Schildgen O. Human bocavirus: lessons learned to date. *Pathogens.* 2013;2(1):1-12.
- [68] Campe H, Hartberger C, Sing A. Role of Human Bocavirus infections in outbreaks of gastroenteritis. *J Clin Virol.* 2008;43(3):340-2.
- [69] Song J, Jin Y, et al. Novel human bocavirus in children with acute respiratory tract infection. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(2):324.
- [70] Lukkarinen H, et al. Human bocavirus 1 may suppress rhinovirus-associated immune response in wheezing children. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(1):256-8.

- [71] Deng Z-H, Hao Y-X, Yao L-H, Xie Z-P, Gao H-C, Xie L-Y, et al. Immunogenicity of recombinant human bocavirus-1, 2 VP 2 gene virus-like particles in mice. *Immunology*. 2014;142(1):58-66.
- [72] Lucas M, Karrer URS, Lucas A, Klenerman P. Viral escape mechanisms—escapology taught by viruses. *Int J Exp Pathol*. 2001;82(5):269-86.
- [73] Alcamí A, Koszinowski UH. Viral mechanisms of immune evasion. *Trends Microbiol*. 2000;8(9):410-8.
- [74] Zhang Z, Zheng Z, Luo H, Meng J, Li H, Li Q, et al. Human bocavirus NP1 inhibits IFN- β production by blocking association of IFN regulatory factor 3 with IFN β promoter. *J Immunol*. 2012;189(3):1144-53.
- [75] Deng X, Zou W, Xiong M, Wang Z, Engelhardt JF, Ye SQ, et al. Human parvovirus infection of human airway epithelium induces pyroptotic cell death by inhibiting apoptosis. *J Virol*. 2017;91(24):e01533-17.
- [76] Nomaguchi M, Fujita M, Miyazaki Y, Adachi A. Viral tropism. *Front Microbiol*. 2012;3:281.
- [77] Vabret A, Miszczak F. Changement de tropisme des coronavirus. *Rev Francoph Lab*. 2010;2010(423):63-8.
- [78] Ricour C, Goubau P. Human bocavirus, a newly discovered parvovirus of the respiratory tract. *Acta Clin Belg*. 2008;63(5):329-34.
- [79] Ma X, Endo R, Ishiguro N, Ebihara T, Ishiko H, Ariga T, et al. Detection of Human Bocavirus in Japanese Children with Lower Respiratory Tract Infections. *J Clin Microbiol*. 1 mars 2006;44(3):1132-4.
- [80] Zabner J, Freimuth P, Puga A, Fabrega A, Welsh MJ. Lack of high affinity fiber receptor activity explains the resistance of ciliated airway epithelia to adenovirus infection. *J Clin Invest*. 1997;100(5):1144-9.

- [81] Romano KP, Ali A, Aydin C, Soumana D, Özen A, Deveau LM, et al. The molecular basis of drug resistance against the hepatitis C virus NS3/4A protease inhibitors. *PLoS Pathog.* 2012;8(7):e1002832.
- [82] Deng X, Yan Z, Luo Y, Xu J, Cheng F, Li Y, et al. In vitro modeling of human bocavirus 1 infection of polarized primary human airway epithelia. *J Virol.* 2013;87(7):4097-102.
- [83] Gurda BL, Parent KN, Bladek H, Sinkovits RS, DiMattia MA, Rence C, et al. Human bocavirus capsid structure: insights into the structural repertoire of the parvoviridae. *J Virol.* 2010;84(12):5880-9.
- [84] Shen W, Deng X, Zou W, Engelhardt JF, Yan Z, Qiu J. Analysis of cis and trans requirements for DNA replication at the right-end hairpin of the human bocavirus 1 genome. *J Virol.* 2016;90(17):7761-77.
- [85] Weigl JAI, Puppe W, Schmitt H-J. Can respiratory syncytial virus etiology be diagnosed clinically? A hospital-based case-control study in children under two years of age. *Eur J Epidemiol.* 2003;18(5):431-9.
- [86] Monteny M, Niesters HG, Moll HA, Berger MY. Human bocavirus in febrile children, The Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(1):180.
- [87] Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH. Human Bocavirus: Prevalence and Clinical Spectrum at a Children's Hospital. *Clin Infect Dis.* 1 août 2006;43(3):283-8.
- [88] Kesebir D, et al. Human bocavirus infection in young children in the United States: molecular epidemiological profile and clinical characteristics of a newly emerging respiratory virus. *J Infect Dis.* 2006;194(9):1276-82.
- [89] Maggi F, Andreoli E, Pifferi M, Meschi S, Rocchi J, Bendinelli M. Human bocavirus in Italian patients with respiratory diseases. *J Clin Virol.* 2007;38(4):321-5.
- [90] Vicente D, Cilla G, Montes M, Pérez-Yarza EG, Pérez-Trallero E. Human bocavirus, a respiratory and enteric virus. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(4):636.

- [91] Lee JI, Chung J-Y, Han TH, Song M-O, Hwang E-S. Detection of human bocavirus in children hospitalized because of acute gastroenteritis. *J Infect Dis.* 2007;196(7):994-7.
- [92] Neske F, Blessing K, Tollmann F, Schubert J, Rethwilm A, Kreth HW, et al. Real-time PCR for diagnosis of human bocavirus infections and phylogenetic analysis. *J Clin Microbiol.* 2007;45(7):2116-22.
- [93] Fredericks DN. Sequence-based identification of microbial pathogens: a reconsideration of Koch's postulates. *Clin Microbiol Rev.* 1996;9(1):18-33.
- [94] Endo R, Ishiguro N, Kikuta H, Teramoto S, Shirakoohi R, Ma X, et al. Seroepidemiology of human bocavirus in Hokkaido prefecture, Japan. *J Clin Microbiol.* 2007;45(10):3218-23.
- [95] Bourbon J, Boucherat O, Chailley-Heu B, Delacourt C. Control mechanisms of lung alveolar development and their disorders in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res.* 2005;57(7):38-46.
- [96] Kupfer B, Vehreschild J, Cornely O, Kaiser R, Plum G, Viazov S, et al. Severe pneumonia and human bocavirus in adult. *Emerg Infect Dis.* Oct 2006;12(10):1614-6.
- [97] Alexandersen S. In situ molecular hybridization for detection of Aleutian mink disease parvovirus DNA by using strand-specific probes: identification of target cells for viral replication in cell cultures and in mink kits with virus-induced interstitial pneumonia. *J Virol.* 1987;61(8):2407-19.
- [98] Fry, Alicia M., et al. "Human bocavirus: a novel parvovirus epidemiologically associated with pneumonia requiring hospitalization in Thailand." *The Journal of infectious diseases* 195.7 (2007): 1038-1045.
- [99] Manning A, et al. Epidemiological profile and clinical associations of human bocavirus and other human parvoviruses. *J Infect Dis.* 2006;194(9):1283-90.

- [100] Choi EH, Lee HJ, Kim SJ, EunBW, Kim NH, Lee JA, et al. The Association of Newly Identified Respiratory Viruses with Lower Respiratory Tract Infections in Korean Children, 2000–2005. *Clin Infect Dis*. 1 sept 2006;43(5):585-92.
- [101] Weissbrich B, Neske F, Schubert J, Tollmann F, Blath K, Blessing K, et al. Frequent detection of bocavirus DNA in German children with respiratory tract infections. *BMC Infect Dis*. 11 juill 2006;6(1):109.
- [102] Lee HN, Koo HJ, Kim SH, Choi S-H, Sung H, Do K-H. Human Bocavirus Infection in Adults: Clinical Features and Radiological Findings. *Korean J Radiol*. juill 2019;20(7):1226-35.
- [103] Sobkowiak P, Mikoś M, Bręborowicz A, Szczepankiewicz A. Human bocavirus and metapneumovirus in acute wheezing in children—Is there a link with atopy? *Clin Respir J*. 2020;14(12):1201-7.
- [104] Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, Pierangeli A, Antonelli G, De Angelis D, et al. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch Dis Child*. 2010;95(1):35-41.
- [105] Del Rosal T, García-García ML, Calvo C, Gozalo F, Pozo F, Casas I. Recurrent wheezing and asthma after bocavirus bronchiolitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(5):410-4.
- [106] Lukkarinen H, et al. Human bocavirus 1 may suppress rhinovirus-associated immune response in wheezing children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(1):256-8.
- [107] Coverstone AM. Beyond respiratory syncytial virus and rhinovirus in the pathogenesis and exacerbation of asthma: the role of metapneumovirus, bocavirus and influenza virus. *Immunol Allergy Clin*. 2019;39(3):391-401.
- [108] Vallet C, et al. Human bocavirus: a cause of severe asthma exacerbation in children. *J Pediatr*. 2009;155(2):286-8.

- [109] Völz S, Schildgen O, Klinkenberg D, Ditt V, Müller A, Tillmann RL, et al. Prospective study of human bocavirus (HBoV) infection in a pediatric university hospital in Germany 2005/2006. *J Clin Virol.* 2007;40(3):229-35.
- [110] Eskola V, Xu M, Söderlund-Venermo M. Severe lower respiratory tract infection caused by human bocavirus 1 in an infant. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(11):1107-8.
- [111] Monnier-Cholley L, Arrivé L. Tomodensitométrie du thorax. *EMC-Pneumol.* 2004;1(4):187-212.
- [112] Walker TA, Khurana S, Tilden SJ. Viral respiratory infections. *Pediatr Clin North Am.* 1994;41(6):1365-81.
- [113] Moesker FM, van Kampen JJA, van der Eijk AA, van Rossum AMC, De Hoog M, Schutten M, et al. Human bocavirus infection as a cause of severe acute respiratory tract infection in children. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(10):964-e1.
- [114] Prachayangprecha S, Schapendonk CM, Koopmans MP, Osterhaus AD, Schürch AC, Pas SD, et al. Exploring the potential of next-generation sequencing in detection of respiratory viruses. *J Clin Microbiol.* 2014;52(10):3722-30.
- [115] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *The Lancet.* 2014;383(9927):1503-16.
- [116] Basaranoglu ST, Aykac K, Ozsurekci Y, Bajin I, Tavit B, Gumruk F, et al. Human Bocavirus: Can It Trigger Hemophagocytic Lymphohistiocytosis? *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017;39(8):e504-7.
- [117] McNicol ED, Ferguson MC, Haroutounian S, Carr DB, Schumann R. Single dose intravenous paracetamol or intravenous propacetamol for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5).
- [118] Deschildre A, Thumerelle C, Bruno B, Dubos F, Santos C, Dumonceaux A. Bronchiolite aiguë du nourrisson. *Arch Pédiatrie.* 2000;7:21s-6s.

- [119] Jartti T, Söderlund-Venermo M, Allander T, Vuorinen T, Hedman K, Ruuskanen O. No efficacy of prednisolone in acute wheezing associated with human bocavirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(6):521-3.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

ⓓ' honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

ⓓ' exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

ⓓ' être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

ⓓe ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أجدل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوزع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنلا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحقرت من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المغربية المملكة
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 91

سنة: 2021

التهابات الجهاز التنفسي بفيروس بوكا البشري لدى الأطفال

أطروحة

قدمت ونوقشت يوم:

من طرف

السيدة : مريم بنعوي

المزادة في 1996/10/21 بتارودانت

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: فيروس بوكا البشري ، الطفل ، عدوى الجهاز التنفسي ، الفحوصات الجزيئية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد: ميمون زوهدي أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
مشرف	السيد: ياسين سخسوخ أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
أعضاء	السيد: أحمد كوزي أستاذ في طب الأطفال
	السيدة: سعيدة طلال أستاذة في علم الكيمياء الحيوية
	السيدة: مريامة الشاذلي أستاذة في علم الأحياء الدقيقة