



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



Année: 2020

Thèse N°: 155

LE VIROME HUMAIN

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Monsieur Mosaab EL ABBADI

Né le 12 Novembre 1994 à Guercif

Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Bactériophages; Dysbiose; Symbiose; Virome cutané; Virome Intestinal;
Virome respiratoire

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Meriama CHADLI

Professeur de Microbiologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا
عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة (32)

اللَّهُ
صَدِّقُ
الْعَظِيمِ



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 Toufiq 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
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie –Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan

Médecine Interne

Décembre 1988

Pr. DAFIRI Rachida

Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taibi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aicha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine

Radiothérapie



Pr. BEN RAIS Nozha
 Pr. CAOUI Malika
 Pr. CHRAIBI Abdelmjid
 Pr. EL AMRANI Sabah
 Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. ŞENOUCI 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 Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali Réanimation

Décembre 1996

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

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. KADDOURI Noureddine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. TOUFIQ Jallal

Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMMPA
 Gynécologie Obstétrique
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Chirurgie Générale - Directeur du CHIS
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Traumatologie - Orthopédie
 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
 Médicale

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

Gynécologie-Obstétrique
 Urologie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Psychiatrie Directeur Hôp. Arrazi Salé



Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

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

Janvier 2000

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

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

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
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. DAALI Mustapha*
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

Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pneumophtisiologie

Neurochirurgie

Anesthésie-Réanimation

Médecine Interne

Neurologie

Gastro-Entérologie

Chirurgie Générale

Cardiologie

Anesthésie Réanimation

Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*

Urologie

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation

Neurologie

Néphrologie

Pneumo-phtisiologie

Gastro-Entérologie

Cardiologie

Pédiatrie

Rhumatologie

Anatomie

Radiologie

Radiologie

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Neuro-Chirurgie

Chirurgie Pédiatrique

Chirurgie Générale

Pédiatrie - *Directeur Hôp. d'Enfants Rabat*

Neuro-Chirurgie

Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*



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. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 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
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAQURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 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*
 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

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

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 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



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
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. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFFS 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. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

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

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. Directeur Hôpital Ibn Sina Mé
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhoussaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
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. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
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. AIT BENHADDOU El Hachmia
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie



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*
 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 *

Neuro-chirurgie Directeur Hôp.des Spécialités
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

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
 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. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie-Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

Directeur ERSSM



Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek *
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha*

* Enseignants Militaires

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSghir 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
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAoudi Rachid *
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane *
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie



Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUY Adyl
 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 *

* Enseignants Militaires

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

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. JANANE Abdellah
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OULAHYANE Rachid*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 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

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie-Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-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. DOBLALI Taoufik
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*

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

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES:

JANVIER 2016

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

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

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

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

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rjae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

*Enseignants Militaires



2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naima	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz Applications	Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 04/02/2020

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

 **Chef de Service des Ressources Humaines**
Abdellah KHALED



DEDICACES



A ceux qui me sont chers
A ceux qui ont toujours cru en moi
A ceux qui m'ont toujours encouragé

Je dédie cette thèse à...

A

ALLAH

*Le tout Puissant, le très Haut, le très
Grand L'Omniscient, l'Omnipotent et le très Miséricordieux
Qui m'a donné la volonté et le courage, ainsi que l'audace pour
dépasser toutes les difficultés pour l'achèvement de ce travail.*

Je vous dois ce que je suis devenu.

Louanges et remerciements.

Au Prophète Mohamed

*Paix et bénédictions de Dieu sur lui,
Allah le Très Haut s'exprime en ces termes, à notre Modèle,
notre Professeur et notre Fierté*

À

FEU SA MAJESTÉ LE ROI HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

À

SA MAJESTÉ LE ROI MOHAMED VI

Chef Suprême et Chef d'Etat -Major



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HÉRITIER
MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde.

À

Son Altesse Royale Le Prince Moulay Rachid



Que Dieu le protège.

À

TOUTE LA FAMILLE ROYALE

A

***Monsieur le Général de Corps d'Armée
Abdelfatah LOUARAK***

Inspecteur Général des FAR et Commandant de la Zone Sud

*En témoignage de notre grand respect
Notre profonde considération et sincère admiration*



A

***Monsieur le Médecin Général de Brigade
Mohammed Abbar***

Professeur d'Urologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

*En témoignage de notre grand respect,
Et notre profonde considération*

A

Monsieur le Médecin colonel major El Mehdi ZBIR

Professeur en Cardiologie Directeur de l'HMIMV –Rabat.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Abdelatif Boulahya

Professeur de Chirurgie Cardio-vasculaire Directeur de l'Hôpital

Militaire Avicenne de Marrakech

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major Mohammed El Baaj
Professeur de Médecine Interne, Directeur de l'HMMI-Meknès.

*En témoignant de notre grand respect
et notre profonde considération*



A

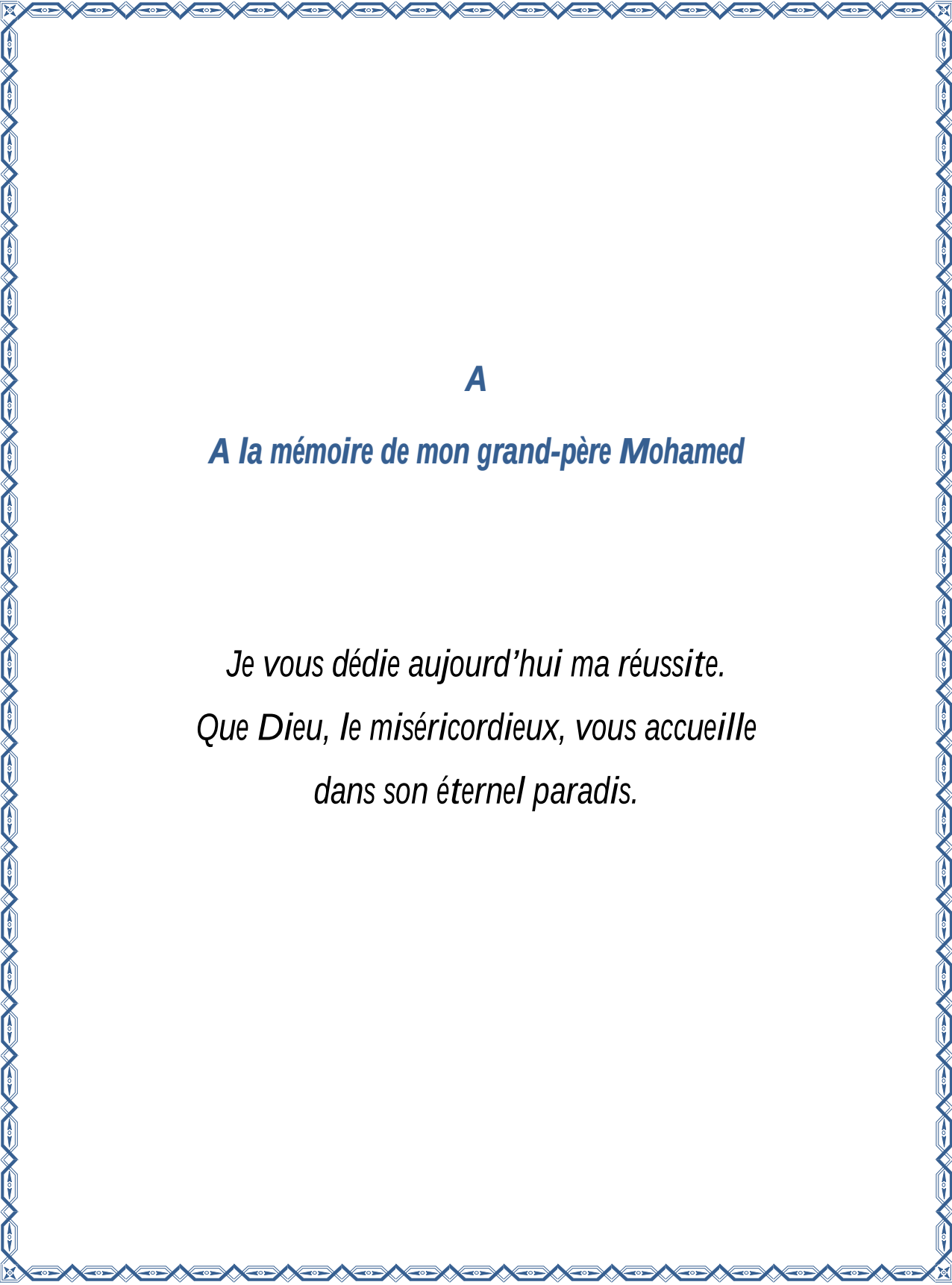
Monsieur le Médecin Colonel AMEZIANE Taoufiq
Professeur de médecine interne
Directeur de l'E.R.S.S.M

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération.*

A

Monsieur le Médecin Colonel Abderrahmane ELMATAR
Commandant du groupement formation et instruction ERSSM

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération*



A

A la mémoire de mon grand-père Mohamed

*Je vous dédie aujourd'hui ma réussite.
Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille
dans son éternel paradis.*

A

Mes très chers parents

*Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice.
Vos prières et vos Bénédictions m'ont été d'un grand secours
tout au long de ma vie. Quoique je puisse dire et écrire,
je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde
reconnaissance. Puisse Dieu tout puissant, vous préserver
et vous accorder santé, longue vie et Bonheur*

A

Mon frère Issam et mes sœurs Zineb et Maryem

*Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments
d'amour et de tendresse envers vous. Puisse l'amour
et la fraternité nous unissent à jamais. Je vous souhaite la réussite
dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler*

A

***Mes grand-mères Hajja RAHMA et Hajja KHADIJA
et A mon grand-père ABDELKADER***

*Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux
que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières.
Que Dieu vous préserve santé et longue vie (Amine).*

À

Mes chers oncles, tantes, leurs époux et épouses

*Les mots ne suffisent pas pour vous exprimer
toute ma reconnaissance Vous êtes pour moi des personnes
très chères sur qui je peux toujours compter. Veuillez trouver dans ce
travail l'expression de mon respect le plus profond*

À

Mes chers cousins et cousines

*Zakaria, Youssef, Aya, Halima, Maroi, Alae, Abdrahman, Yassine,
Ilyasse, Adil, Oumaima, Taha, Nour Alhouda, Imane, Hiba, Tasnim,
Douae, Mohamed, Nour E, Youness, Anas, Niama, Aya, Aymane,
Nada, Houda, Assir, Ghita, Iness, Yahya, Amir, Nour A,
Nouha, Aicha, Jad , Ryad :*

*En témoignage des souvenirs de tous les bons moments
passés en votre compagnie je vous dédie ce travail
et mon affection la plus sincère.*

À

Mes amis de Toujours

*FOUNES Mohamed, HARCHAOUI Mohamed Amine, SLIMANI Sarah,
FARIA Walid, SALHI Abdellah, BOUZIAN Mouhcine, TYAOUIL
Fathallah, RAMI Ahmed, ARRAMA Hamza, EL OUARDIGHI Elias, RBAI
Ayoub, OUJABER Jamal, BIAT Mohamed, CHERFAOUI Othman,
EDOUGHMI Hatim*

*En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que
nous avons passés ensemble. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon
respect le plus profond et mon affection la plus sincère.*



REMERCIEMENTS

À

Notre maître et Président de jury

Monsieur le Professeur MIMOUNE ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

*En présidant ce jury, vous nous faites un grand honneur,
nous avons eu la chance et le privilège d'être parmi vos étudiants et
de profiter de votre enseignement de qualité et de votre sagesse.
Que ce travail soit un témoignage de notre profonde gratitude.*

À

Notre maître et Rapporteur de thèse

Monsieur SAKHSOUKH Yassine

***Professeur de Microbiologie et Chef de service du laboratoire
de Recherche et de Biosécurité-P3 de l'HMIMV***

*Pour vos conseils judicieux, pour les efforts que vous avez
déployés pour que ce travail soit élaboré.*

*Pour votre soutien indéfectible et votre compétence
à toutes les étapes de ce travail.*

*Nous avons apprécié votre gentillesse inégalée et nous vous
remercions pour vos efforts inlassables.*

Veillez accepter ma profonde reconnaissance.

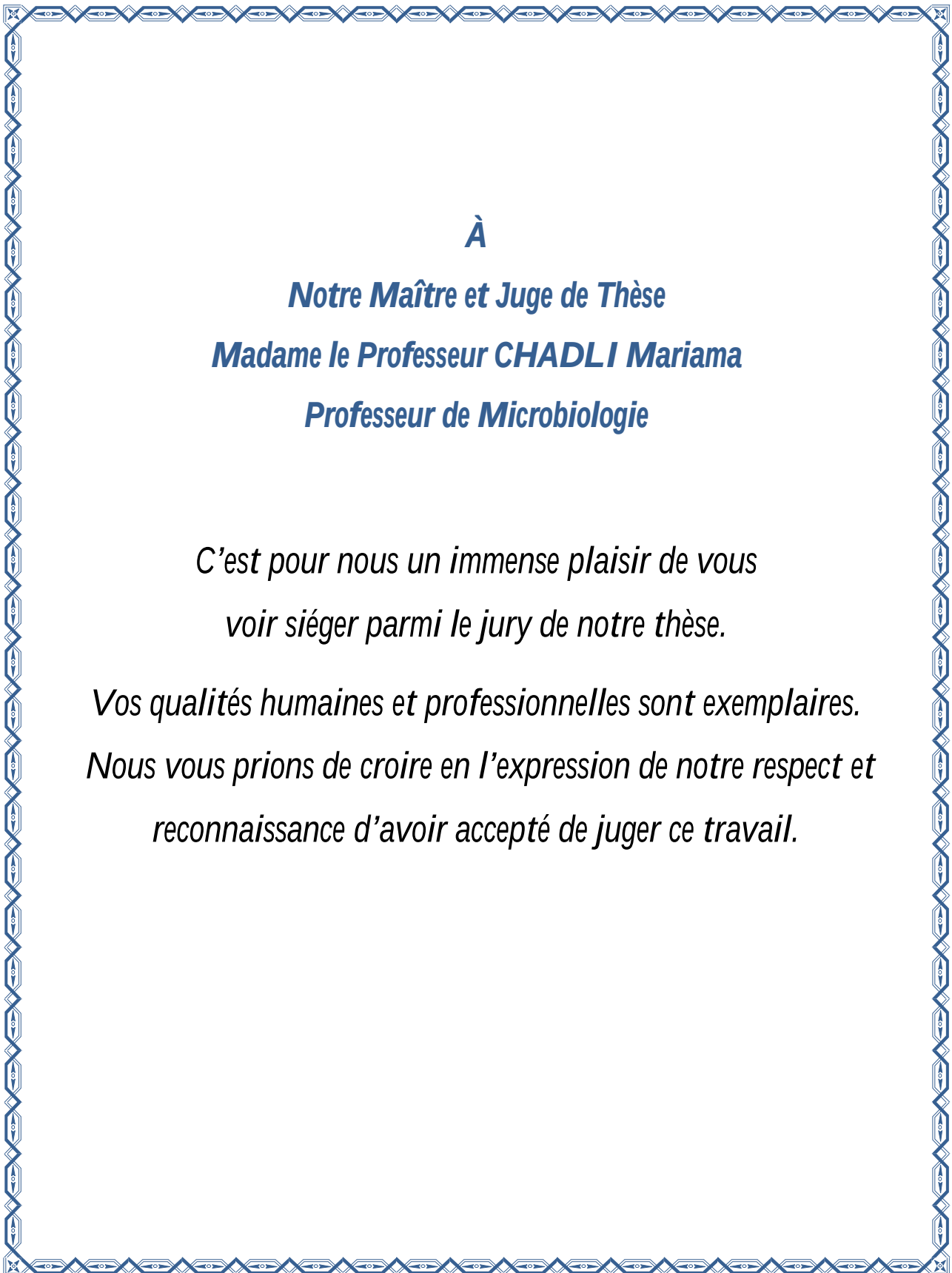
À

Notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur le Professeur AHMED GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger ce travail,
nous sommes très sensibles à votre gentillesse,
votre accueil très aimable et votre aide précieuse.
Veuillez croire en nos sentiments les plus respectueux.*



À

Notre Maître et Juge de Thèse

Madame le Professeur CHADLI Mariama

Professeur de Microbiologie

*C'est pour nous un immense plaisir de vous
voir siéger parmi le jury de notre thèse.*

*Vos qualités humaines et professionnelles sont exemplaires.
Nous vous prions de croire en l'expression de notre respect et
reconnaissance d'avoir accepté de juger ce travail.*



LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADNdb	: Acide désoxyribonucléique double brin
ADNsb	: Acide désoxyribonucléique simple brin
ARN	: Acide ribonucléique
ARNdb	: Acide ribonucléique double brin
ARNm	: Acide ribonucléique messenger
ARNsb	: Acide ribonucléique simple brin
CFP	: Cyan Fluorescent Protein
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CMV	: Cytomégalovirus
COVID-19	: Coronavirus disease identifié en 2019
CTCL	: Lymphomes cutanés primaires à cellules T
CTL	: Lymphocyte T cytotoxique
CVLPs	: Coronavirus-like particules
DB	: Double brin
EBV	: Virus d'Epstein-Barr
ECP	: Effet cytopathique
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
EMA	: Ethidium monoazide
FRET	: Fluorescence Resonance Energy Transfer
GBV-C	: Virus Hépatite G
HBoV	: Bocavirus humain
HCoV	: Coronavirus humains
HEVC	: Human enteric coronavirus
HHV	: Herpèsvirus humain
hMPV	: Métapneumovirus humain
HPV	: Papillomavirus humain
HSV	: Virus herpès simplex

HTS	: High Throughput Sequencing
ICTV	: International Committee on Taxonomy of Viruses
IFA	: Ammunofluorescence assay
IFN-α	: Interféron- α
IL	: Interleukine
IRI	: Infections des voies respiratoires inférieures
IRS	: Infections des voies respiratoires superieurs
MCC	: Carcinome à cellules de Merkel
MCPyV	: Polyomavirus à cellules de Merkel
MHV	: Virus de l'hépatite murine
MICI	: Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MNV	: Norovirus murin
NGS	: Next generation sequencing
PARV	: Parvovirus
PFA	: Paralysie flasque aiguë
PIV	: Virus parainfluenza
PMA	: Propidium monoazide
PMMoV	: Virus de la marbrure légère du piment
PRCV	: Coronavirus porcin respiratoire
PV	: Prélèvement vaginal
RCA	: Rolling-Circle Amplification
RdRp	: ARN polymérase ARN-dépendante
RV	: Rhinovirus
SARS-CoV	: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 1
SARS-CoV-2	: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SB	: Simple brin
SEP	: Sclérose en plaque
SNC	: Système nerveux central
SRAS	: Syndrome respiratoire aigu sévère
TABS	: Tennessee Asthma Bronchiolitis Study

TGEV	: Virus de la gastroentérite porcine
TMV	: Virus de la mosaïque du tabac
TROD	: Test rapide d'orientation diagnostique
TTMDV	: Torque Teno midi virus
TTMV	: Torque Teno mini virus
TTV	: Virus Torque Teno
TyK2	: Tyrosine Kinase 2
VEE	: Encéphalite équine vénézuélienne
VHB	: Virus de l'hépatite B
VHC	: Virus de l'hépatite C
VIH	: Virus de l'immunodéficience
VRS	: Virus syncytial respiratoire
VZV	: Virus varicelle-zona
WGA	: Whole Genome Amplification
WGS	: Whole Genome Sequencing
YFP	: Yellow Fluorescent Protein



LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Diagrammes schématiques illustrant la structure d'un virus icosaédrique non enveloppé (A) et d'un virus hélicoïdal enveloppé (B)	11
Figure 2: Études structurales du poliovirus.....	12
Figure 3: Entrée et propagation de virus chez des hôtes humains	18
Figure 4: Pathogenèse de l'infection par le virus de la souris	22
Figure 5: Différentes composantes du virome humain	28
Figure 6 : Calcul des indices de dissimilarité de Bray-Curtis (betadiversité).....	32
Figure 7 : Méthode de séquençage aléatoire global ou "shotgun"	42
Figure 8: L'infection par le MNV corrige les anomalies intestinales des souris dépourvues de microbiote bactérien	46
Figure 9: Facteurs de déséquilibre du virobiote	47
Figure 10: Principe de la culture cellulaire couplée à la RT-PCR	50
Figure 11: Principe des sondes moléculaires	50
Figure 12: Principe du FRET appliqué à la détection d'une protéase virale dans des cellules infectées	52
Figure 13: Principe de la FTIR couplée à la culture cellulaire	53
Figure 14 : Principe du traitement enzymatique avant détection par PCR.....	54
Figure 15 : Mode d'action des agents intercalant EMA ou PMA.....	55
Figure 16: coupe histologique de la peau	58
Figure 17: constitution de l'épiderme.....	59
Figure 18: La fonction immunitaire de la peau	63
Figure 19 : Le microbiote cutané, un second génome.....	63
Figure 20: Structure du bactériophage T4, spécifique de la bactérie Escherichia coli.....	67
Figure 21: Relations phages – bactéries : cas déclarés au cours d'une épidémie de choléra ..	71
Figure 22: Arbre phylogénétique des HPV.....	75
Figure 23 : Verrue vulgaire, aspect macroscopique	78
Figure 24 : Verrue plane, aspect macroscopique	79
Figure 25 : Hybridation en phase liquide.....	82

Figure 26 : Principe du test InnoLipa Extra II	84
Figure 27 : NGS (Illumina), étape d'amplification clonale sur un support en verre	87
Figure 28 : Techniques de séquençage haut débit du génome viral.....	90
Figure 29 : Division bronchique de la trachée.	94
Figure 30 : Schéma montre la terminaison du Bronchiole en Lobule Pulmonaire	95
Figure 31 : Coupe transverse montrant la structure de la Trachée.....	96
Figure 32 : Les rapports intrathoracique des Poumons	98
Figure 33 : Virus de la grippe	104
Figure 34 : Particule de coronavirus en microscopie électronique	110
Figure 35 : Spectre d'hôtes des différentes espèces de coronavirus	111
Figure 36 : nombre de virus détectés dans les échantillons respiratoires prélevés de septembre 2004 à mai 2005 en Basse-Normandie	117

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Principales pandémies virales de l'histoire	7
Tableau II: Classification des virus.....	9
Tableau III : Virus largement répandus dans le corps humain chez les sujet symptomatiques et asymptomatiques.....	33
Tableau IV: Virus avec un organe spécifique dans le corps humain chez les sujets symptomatiques et asymptomatiques.....	35
Tableau V: Les différents viromes intestinaux.	45
Tableau VI: Les différents virome cutané.	66
Tableau VII: Caractéristiques respectives de la phagothérapie et de l'antibiothérapie	73
Tableau VIII : Différents viromes Humain respiratoires.....	101
Tableau IX : Différents viromes Humain sanguins	138



TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
I. GENERALITE	5
1. Histoire	5
2. Structure et classification des virus	8
3. Médicaments antiviraux	14
4. Interaction virus-hôte.....	16
4.1 Entrée	17
4.2 Propagation.....	20
4.3 Tropisme	23
4.4. Infections persistantes	24
4.5. Virus et maladies néoplasiques	25
5. Notion de Virome humain	27
II. DIVERSITE DU VIROME HUMAIN CHEZ LES SUJETS SAINS ET MALADES	30
III. VIROME INTESTINAL	38
1. Physiologie du tube digestif	38
1.1. Œsophage	38
1.2. Estomac	39
1.3. Intestin grêle	39
1.4. Gros intestin.....	40
1.5. Paroi intestinale	41
2. Différents viromes intestinal	41
3. Rôle du virome dans la symbiose intestinale	45
4. Déséquilibres du Virome : dysbiose et maladies intestinales et extra-intestinales	47
4.1. Virome intestinal et maladies inflammatoires de l'intestin.....	48
4.2. Virome intestinal et cancer	48
4.3. Lien entre virobiote intestinal et diabète de type1	49

5. Méthodes d'étude du virome intestinal	49
5.1. Méthodes basées sur la culture cellulaire	49
5.1.1 Détection de génome viral dans des cellules infectées	49
5.1.2 Détection de protéines virales dans les cellules infectées.....	51
5.1.2.1 Détection de protéines virales structurales	51
5.1.2.2 Détection de protéines virales non structurales.....	51
5.1.3 - Détection de modifications cellulaires lors de l'infection virale	52
5.2. Evaluation de l'intégrité de la capside virale.....	53
5.2.1 Traitement enzymatique	54
5.2.2 Agents intercalants.....	55
5.2.3. Techniques immunologiques.....	56
IV. VIROME CUTANE	58
1. Structure de la peau	58
1.1. Epiderme	59
1.2. Derme	60
1.3. Hypoderme	61
2. Fonctions de la peau	61
3. Les différents viromes cutané	64
4. Rôle des viromes cutané dans la symbiose et la dysbiose cutané	66
4.1. Bactériophages	66
4.1.1. Classifications.....	68
4.1.2. Bactériophages et lyse bactérienne.....	68
4.1.3. Place des phages dans la nature.....	69
4.1.4. Utilisation des bactériophages à des fins thérapeutiques (phagothérapie).....	72
4.2. Papillomaviridae	74
4.2.1. Classification.....	74
4.2.2. Papillomavirus humain et virome cutané.....	76
4.2.3. Réponse de l'hôte aux infections papillomavirus humain	77
4.2.4 Manifestations cliniques de l'infection à HPV.....	78
4.2.4.1 Verrues vulgaires.....	78

4.2.4.2. Verrues plantaires	79
4.2.4.3. Autres types de verrues	79
4.2.4.4. Cancers cutanés	80
4.2.5. De l'identification de nouveaux HPV au concept de virome : impact de l'évolution des techniques de séquençage	81
4.2.5.1 Clonage et cartographie des génomes viraux	81
4.2.5.2. Hybridation directe	82
4.2.5.3. Réaction en chaîne par polymérase (Polymerase Chain Reaction, PCR) et génotypage par séquençage ou hybridation inverse :	83
4.2.5.4. Réplication circulaire de l'ADN :	85
4.2.5.5. Apport des techniques de séquençage haut débit :	86
V. VIROME RESPIRATOIRE	92
1. Appareil respiratoire :	92
1.1. Trachée et bronches :	92
1.2. Poumons : Morphologie et topographie	97
2. Différents viromes respiratoire.....	99
3. Rôle du virome respiratoire dans la symbiose : Bactériophages pulmonaires.....	102
3.1. Efficacité des bactériophages face à une infection pulmonaire aiguë	102
3.2 Phagothérapie et traitement de quelques infections pulmonaires.....	102
4. Déséquilibres du Virome : dysbiose et maladies respiratoires	103
4.1. Viroses respiratoires	103
4.1.1. Virus de la grippe ou virus influenza	103
4.1.1.1. Génome viral.....	104
4.1.1.2. Enveloppe virale	104
4.1.1.3. Diversité génétique	105
4.1.1.4. Grippe aviaire.....	105
4.1.1.5. Causes de pandémie	105
4.1.1.6 Epidémiologie – Les grandes pandémies	106
4.1.1.7. Méthodes de diagnostic	106
4.1.2. Virus Parainfluenza.....	107

4.1.3. Coronavirus	107
4.1.3.1. Historique	108
4.1.3.2. Génome et évolution	112
4.1.3.3. Transmission et circulation	113
4.1.3.4. Détection des coronavirus humains	118
4.1.3.5. Pathologies liées aux coronavirus humains.....	119
4.1.3.6. Coronavirus SARS-CoV-2	121
4.2. Virome et maladies respiratoires chroniques et tumoral.....	123
4.2.1. Virome et asthme	123
4.2.1.1 Virus et sifflements de l'enfance	123
4.2.1.2. Interactions entre l'infection virale et l'atopie	126
4.2.1.3. Autres mécanismes du virus à l'asthme	128
4.2.2. HPV et maladies tumorales de l'épithéliome oro-respiratoire	128
4.2.2.1. Hyperplasie focale de l'épithélium	128
4.2.2.2. Papillomatoses laryngées	129
VI. AUTRES VIROMES	131
1. Virome Sanguin.....	131
1.1. SANG	131
1.1.1. Origines du sang	131
1.1.2. Composition	132
1.1.2.1. Éléments figurés	132
1.1.2.2. Plasma sanguin	133
1.1.3. Fonctions	134
1.2. Différents viromes sanguin.....	135
2. Virome de la cavité orale	139
3. Virome génito-urinaire	140
CONCLUSION.....	141
RESUMES	143
BIBLIOGRAPHIE	147



INTRODUCTION

Le corps humain est colonisé par de nombreux microorganismes commensaux qui résident principalement dans les compartiments en relation avec l'environnement et forment ainsi le microbiote humain qui regroupe les flores cutanées, génitales, digestives et respiratoires. La caractérisation et la compréhension du microbiote humain et des gènes associés, on parlera alors de microbiome, sont des voies de recherches très actives [1]. Le microbiote humain est désormais reconnu comme un acteur essentiel de la santé et de la physiologie de son hôte. Les efforts de description du microbiote humain ont surtout porté sur sa composante bactérienne, mais il apparaît de plus en plus évident que de nombreux virus appartiennent également à ce microbiote humain. La composante virale du microbiome humain introduit donc une notion plus récemment admise, celle du virome humain qui correspond à l'ensemble des virus détectés chez l'homme.

Ce virome humain est composé de l'ensemble de tous les virus, eucaryotes et procaryotes, présents dans le corps humain ; comme chaque compartiment corporel constitue un microenvironnement différent, le virome varie avec les parties du corps. De plus, d'autres facteurs influencent la composition du virome, tels que l'âge, le régime alimentaire et la présence d'autres composants du microbiome. L'étude du virome profite du développement du séquençage de nouvelle génération, et a permis la découverte de nouveaux virus, et la caractérisation du virome chez des individus sains et malades, ce qui a permis l'association de virus à des maladies spécifiques. Le développement le plus intéressant de l'étude du virome est peut-être l'interaction que les virus peuvent avoir avec d'autres composants du microbiome, en particulier les bactéries, qui peuvent réguler en augmentant ou en baissant la réponse immunitaire antivirale et peuvent donc moduler l'infectiosité virale. Cette relation est réciproque car les virus peuvent à leur tour moduler les infections bactériennes.

Les interactions complexes du virome avec d'autres membres du microbiome dans le contexte de la génétique de l'hôte, et leur influence sur l'état de santé du patient viennent de commencer à être étudiées et ne sont pas complètement comprises, mais les résultats jusqu'à présent indiquent que la réglementation de la réponse immunitaire des virus et d'autres membres du microbiome peut affecter l'issue des infections.

Les objectifs de ce travail sont l'étudier du virome humain, particulièrement le virome intestinal, cutané, respiratoire, sanguin, génito-urinaire et le virome de la cavité oral, l'étude de sa répartition sa composition sa diversification intra et inter-individuelle. Ainsi que le rôle de ce virome dans la symbiose particulièrement les bactériophages et l'impact de l'environnement sur sa variation. On va aussi s'intéresser au déséquilibre du virome et aux pathologies impliquées dans la dysbiose de cet écosystème. Finalement ce travail va discuter aussi l'approche microbiologique dans l'introduction de la phagothérapie par Utilisation des bactériophages à des fins thérapeutiques visant la réduction de l'antibiorésistance.



I. GENERALITE :

1. Histoire :

Les virus ont considérablement influencé la santé humaine, les interactions avec l'écosphère, ainsi que l'histoire et les structures de la société. En raison de leur nombre et de leur ubiquité, ces organismes sont la principale cause de morbidité et de mortalité par maladies infectieuses dans le monde. Les premiers virus ont été identifiés à la fin du **XIX^{ème}** siècle. L'identification de nouveaux virus s'est poursuivie avec une dynamique croissante. Les maladies virales émergentes ou réémergentes comprennent les coronavirus respiratoires d'origine chauve-souris [2] et les réovirus [3-6] ; virus de la grippe porcine, aviaire et chauve-souris [7-9]; propagation d'alphavirus et de flavivirus à l'échelle mondiale qui menacent la santé des adultes, des enfants et des enfants à naître [10-12]; et les filovirus hautement létaux et transmissibles, tels que le virus Ebola [13].

La reconnaissance croissante du réservoir de virus environnementaux s'est accompagnée d'une appréciation croissante pour une communauté interne de virus humains, collectivement décrits comme le virome [14]. Le virome humain englobe les infections virales aiguës et persistantes, les éléments viraux endogènes chromosomiquement intégrés et les bactériophages. La composition et la dynamique du virome ont des implications prodigieuses pour la santé humaine à travers des effets directs sur les cellules et les tissus, des interactions avec les bras innés et adaptatifs du système immunitaire et une influence sur le microbiote bactérien. Le virome humain est un front de recherche prioritaire qui aidera à expliquer les interactions virus-hôte sur le pivot entre santé et maladie.

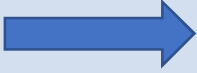
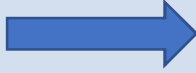
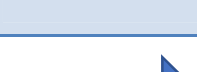
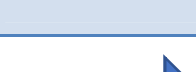
Les connaissances sur la biologie virale et les maladies se sont élargies dans une relation réciproque avec les progrès dans le continuum des connaissances scientifiques, y compris les domaines de la microscopie, de la chimie des protéines et des acides nucléiques, de la biologie cellulaire, de l'immunologie et de la médecine clinique. Ces dernières années, la cristallographie aux rayons X et la microscopie cryoélectronique à haute résolution ont permis de visualiser les structures virales à un niveau de résolution atomique. Des domaines fonctionnels de nombreuses protéines virales structurales et enzymatiques ont été définis, ce qui favorise le développement de nouvelles stratégies pour diagnostiquer les maladies virales

et concevoir des thérapies antivirales efficaces. La détection du génome viral, désormais représentée par une multitude de méthodes d'amplification de cible et de signal couramment utilisées, s'est avérée supérieure aux tests sérologiques et techniques de culture conventionnels pour le diagnostic de nombreuses maladies virales telles que celles causées par les entérovirus, les virus de l'hépatite, les herpès virus, les humains le virus de l'immunodéficience (VIH) et divers agents pathogènes viraux respiratoires et entériques, pour n'en nommer que quelques-uns. En outre, les tests moléculaires multiplexés (« panels syndromiques ») deviennent des approches standard pour la détection et la différenciation simultanées de diverses étiologies virales qui se manifestent par des présentations cliniques qui se chevauchent, telles que les maladies respiratoires aiguës et la gastro-entérite. L'évolution rapide de la technologie de séquençage des nucléotides permet l'application de ces outils à la détection de virus hautement sensible et discriminatoire dans les échantillons cliniques.

L'une des avancées les plus passionnantes de la virologie contemporaine est le moyen de réutiliser les virus pour améliorer la santé humaine grâce à une modification systématique du génome viral avec des résultats prévisibles. Il existe désormais des technologies grâce auxquelles des mutations spécifiques et du matériel génétique étranger peuvent être intégrés efficacement dans les génomes de la plupart des virus humains. De telles approches ont été exploitées dans la conception rationnelle de vaccins et le développement de vecteurs viraux à utiliser dans la transduction de gènes et le traitement du cancer. De plus, ces techniques puissantes stimulent régulièrement la recherche sur la pathogenèse virale, les réponses de l'hôte à l'infection et les déterminants viraux et hôtes de la contagion.

L'accumulation de connaissances sur les virus et les maladies virales est immense depuis la découverte révolutionnaire en **1882** du virus de la mosaïque du tabac, une forme d'agent infectieux jusque-là inconnu du monde. Cependant, les découvertes en cours en virologie révèlent à plusieurs reprises notre compréhension limitée de ces entités fascinantes, dont la compréhension est indissociablement liée à l'exploration scientifique de leurs hôtes complexes.

Tableau I: Principales pandémies virales de l'histoire [15].

735-737		Épidémie japonaise de variole		1 million décès
1520		Épidémie européenne de variole		56million décès
1889-1890		Grippe russe (H3N8 - Grippe A)		1 million décès
Fin des années 1800		Fièvre jaune (Virus de la fièvre jaune)		100 à 150 milles décès
1918-1919		Grippe espagnole (H1N1 - Grippe A)		40 à 50 millions décès
1957-1958		Grippe asiatique (H2N2 - Grippe A)		1,1 million décès
1968-1970		Grippe de 1968 (H3N2 - Grippe A)		1 million décès
1981-...		Sida (VIH)		25 à 35 millions décès
2009-2010		Grippe A de 2009 (H1N1 - Grippe A)		151 à 575 milles décès
2019-...		Covid-19 (SARS-CoV-2)		342 104 décès

2. Structure et classification des virus :

La première classification des virus en tant que groupe distinct des autres micro-organismes était basée sur la capacité de passer à travers des filtres de petite taille de pore (agents filtrables). Les sous-classifications initiales étaient fondées principalement sur des propriétés pathologiques telles que le tropisme d'organe spécifique (par exemple, les virus de l'hépatite) ou des caractéristiques épidémiologiques communes telles que la transmission par des arthropodes vecteurs (par exemple, les arbovirus). Les systèmes de classification actuels sont basés sur les éléments suivants :

1. Le type et la structure de l'acide nucléique viral et la stratégie utilisée pour sa réplication.
2. Le type de symétrie de la capsid virale (hélicoïdale et icosaédrique)
3. La présence ou l'absence d'une enveloppe lipidique (*tableau 2*).

Tableau II: Classification des virus [16].

FAMILLE	EXEMPLE	TYPE D'ACIDE NUCLÉIQUE	TAILLE DU GÉNONM E (ko OU kb PAIR)	ENVELO PPE	SYMÉTRIE DE LA CAPSIDE
Virus contenant de l'ARN					
Picornaviridae	Poliovirus	SB (+) ARN	7–9	Non	Icosaédrique
Astroviridae	Astrovirus	SB (+) ARN	6–8	Non	Icosaédrique
Caliciviridae	Virus de Norwalk	SB (+) ARN	7–8	Non	Icosaédrique
Togaviridae	Virus de Rubéole	SB (+) ARN	10–12	Oui	Icosaédrique
Flaviviridae	Virus de la fièvre jaune	SB (+) ARN	9–13	Oui	Sphérique
Coronaviridae	Coronavirus	SB (+) ARN	26–32	Oui	Hélicoïdale
Rhabdoviridae	Virus de la rage	SB (-) ARN	11–15	Oui	Hélicoïdale
Paramyxoviridae	Virus de la rougeole	SB (-) ARN	13–18	Oui	Hélicoïdale
Filoviridae	Virus d'Ebola	SB (-) ARN	19	Oui	Hélicoïdale
Arenaviridae	Virus de la chorioméningite lymphocytaire	2 SB (ambisense) ARN segments	11	Oui	Sphérique
Bunyaviridae	Virus de l'encéphalite de Californie	3 SB (ambisense) ARN segments	11–19	Oui	Hélicoïdale
Orthomyxoviridae	Influenza virus	6–8 SB (-) ARN segments	10–15	Oui	Hélicoïdale
Reoviridae	Rotavirus	10–12 DB ARN segments ^a	19–32	Non	Icosaédrique
Rétroviridae	Virus d'immunodéficience Humain	2 identique SB (+) ARN segments	7–13	Oui	Sphérique
Virus contenant de l'ADN					
Hepadnaviridae	Virus de Hépatite B	ADN circulaire DB avec portions SB	3–4	Oui	Icosaédrique
Parvoviridae	Parvovirus B19 Humain	SB (+) or (-) ADN	4–6	Non	Icosaédrique
Polyomaviridae	JC virus	ADN Circulaire DB	5	Non	Icosaédrique
Papillomaviridae	Papillomavirus Humain	ADN Circulaire DB	7–8	Non	Icosaédrique
Adénoviridae	Adénovirus	Linéaire DB ADN	26–48	Non	Icosaédrique
Herpesviridae	Virus Herpès simplex	Linéaire DB ADN	125–240	Oui	Icosaédrique
Poxviridae	Virus de la vaccine	Linéaire DB ADN	130–375	Oui	Complexe

(+), Sens du message; (-), complément de sens du message

Les particules virales - les virions - peuvent être définies fonctionnellement comme un système de distribution qui entoure une charge utile. Le système de distribution est constitué de composants structuraux utilisés par le virus pour survivre dans l'environnement et se lier aux cellules hôtes. La charge utile contient le génome viral et comprend souvent les enzymes nécessaires aux étapes initiales de la réplication virale. Dans presque tous les cas, le système de distribution doit être retiré du virion pour permettre à la réplication virale de commencer.

Outre la médiation de l'attachement aux cellules hôtes, le système de distribution joue également un rôle crucial dans la détermination du mode de transmission entre les hôtes. Les virus contenant des enveloppes lipidiques sont sensibles à la dessiccation dans l'environnement et, pour la plupart, sont transmis par les voies respiratoire, parentérale et sexuelle. Les virus non enveloppés sont stables à des conditions environnementales difficiles et sont souvent transmis par voie fécale-orale.

Les génomes viraux existent sous diverses formes et tailles et sont constitués d'ADN ou d'ARN (voir [tableau 2](#)). Les génomes des virus animaux varient en taille de 3 kb, codant seulement trois ou quatre protéines dans les petits virus tels que les hépadnavirus, à plus de 300 kb, codant plusieurs centaines de protéines dans les grands virus tels que les poxvirus. Les génomes viraux sont à simple ou double brin, circulaires ou linéaires. Les génomes d'ARN sont composés d'une seule molécule d'acide nucléique ou de plusieurs segments discrets, dont le nombre peut varier d'aussi peu que deux dans les arénavirus jusqu'à 12 chez certains membres des Reoviridae. L'acide nucléique viral est conditionné dans une enveloppe protéique, ou capsid, constituée de plusieurs sous-unités protéiques. La combinaison de l'acide nucléique viral et de la capsid protéique environnante est souvent appelée nucléocapside ([Figure 1](#)).

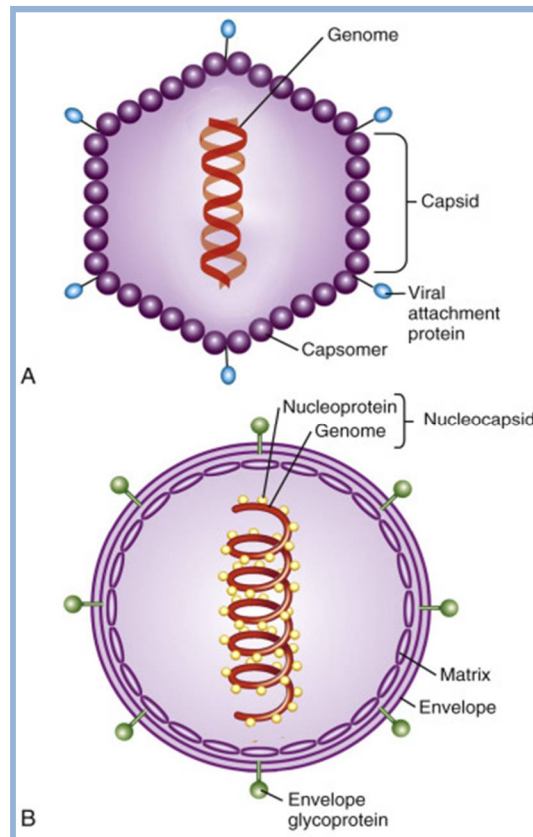


Figure 1: Diagrammes schématiques illustrant la structure d'un virus icosaédrique non enveloppé (A) et d'un virus hélicoïdal enveloppé (B) [16].

Les détails structuraux de nombreux virus ont maintenant été définis à un niveau atomique de résolution (*figure 2*). Des caractéristiques générales de la structure virale peuvent être obtenues en examinant des micrographies électroniques de virions colorés négativement et des micrographies électroniques en coupe mince de tissus infectés par des virus et de cellules en culture. Ces techniques permettent d'identifier rapidement la taille virale, la forme, la symétrie et les caractéristiques de surface ; présence ou absence d'une enveloppe ; et site intracellulaire d'assemblage viral. La microscopie cryoélectronique et les techniques de traitement d'images informatiques sont utilisées pour déterminer les structures tridimensionnelles des virus sphériques à un niveau de résolution bien supérieur à celui des micrographies électroniques colorées négativement. Un avantage majeur de la microscopie cryoélectronique est qu'elle permet d'effectuer des études de virus dans des conditions qui ne modifient pas la structure native du virion. De plus, les progrès de la microscopie cryoélectronique ont étendu la résolution réalisable des protéines associées aux particules aux niveaux atomiques, suffisante pour reconnaître les caractéristiques des éléments structuraux

secondaires [17]. Les reconstructions d'images de micrographies de cryoélectrons, parfois en combinaison avec la cristallographie aux rayons X, peuvent également être utilisées pour étudier les aspects structuraux de diverses fonctions virales, y compris la liaison aux récepteurs[18-20] et l'interaction avec les anticorps [21, 22]. L'identification de motifs clés, tels que les sites de liaison aux récepteurs ou les domaines immunodominants, fournit le cadre pour comprendre la base structurale des interactions virus-cellule. La tomographie électronique avec reconstruction d'image a été appliquée aux études architecturales des virus et des foyers intracellulaires de réplication virale, rendant des représentations tridimensionnelles exquises de l'organisation des particules et révélant la structure et les origines subcellulaires des centres d'assemblage de virus [22-24].

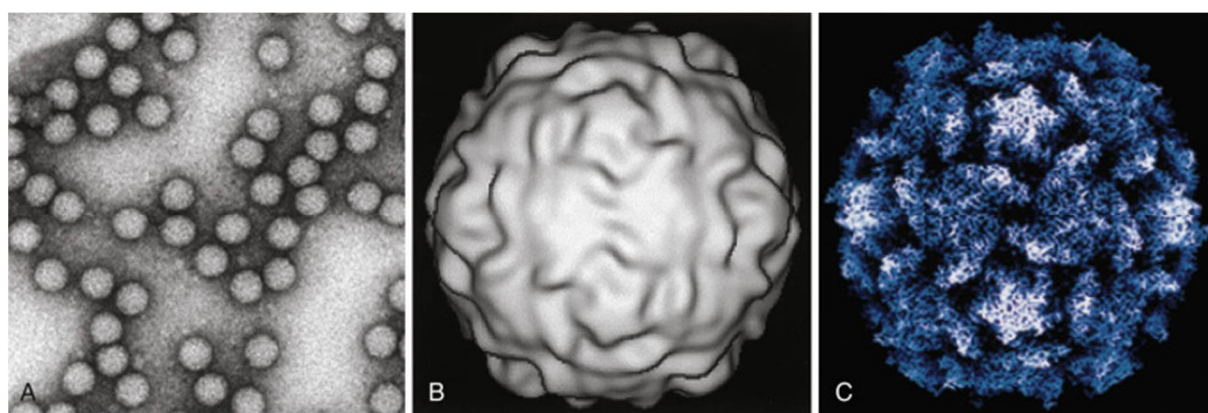


Figure 2: Études structurales du poliovirus [16]:

(A) Micrographie électronique colorée négative ; (B) reconstruction d'image en trois dimensions de micrographies cryoélectroniques ; (C) Structure déterminée par cristallographie aux rayons X.

Un certain nombre de principes généraux ont émergé des études sur la structure du virus. Dans presque tous les cas, la capside est composée d'une série répétée de sous-unités structurellement similaires, chacune à son tour composée de seulement quelques protéines différentes. L'utilisation parcimonieuse de protéines structurales dans un motif répétitif minimise la quantité d'informations génétiques nécessaires pour coder la capside virale et conduit à des arrangements structuraux avec des caractéristiques symétriques. Tous les virus, sauf les plus complexes, présentent une symétrie hélicoïdale ou icosaédrique (voir le [tableau 2](#)). Les virus à symétrie hélicoïdale contiennent des sous-unités protéiques répétitives liées à intervalles réguliers le long d'une spirale formée par l'acide nucléique viral. Il est intéressant

de noter que tous les virus animaux connus qui présentent ce type de symétrie ont des génomes d'ARN. Les virus à symétrie icosaédrique présentent des axes de symétrie de rotation doubles, triples et quintuples, et l'acide nucléique viral est intimement associé à des protéines de capsid spécifiques dans un agencement de conditionnement ordonné.

L'utilisation de sous-unités répétitives avec des interactions protéine-protéine symétriques facilite l'assemblage de la capsid virale. Dans la plupart des cas, l'assemblage viral semble être un processus spontané qui se produit dans les conditions physiologiques appropriées et peut souvent être reproduit lorsque des protéines virales recombinantes sont exprimées en l'absence de réplication virale [25, 26]. Pour de nombreux virus, l'assemblage de la capsid passe par une série d'intermédiaires, chacun d'eux nucléant l'addition de composants ultérieurs dans la séquence d'assemblage.

L'un des aspects les moins bien compris de l'assemblage viral est le processus qui garantit que l'acide nucléique viral est correctement conditionné dans la capsid. Dans le cas de virus à symétrie hélicoïdale, il peut y avoir un site d'initiation sur l'acide nucléique auquel se lie la sous-unité de protéine de capsid initiale, déclenchant l'ajout de sous-unités suivantes. Les génomes de la plupart des virus contenant de l'ADN sont insérés dans des intermédiaires de capsid préassemblés (procapsides) par le biais de mécanismes entraînés par l'adénosine triphosphate[27]. Dans les préparations de nombreux virus icosaédriques, des capsides vides (c'est-à-dire des capsides dépourvues d'acide nucléique) sont fréquemment observées, ce qui indique que l'assemblage peut se terminer sans nécessiter le génome viral.

Dans certains virus, la nucléocapsid est entourée d'une enveloppe lipidique acquise sous forme de bourgeons de particules virales à partir de la membrane réticulaire cytoplasmique, nucléaire ou endoplasmique de la cellule hôte (voir *Figure 1*). Insérées dans cette bicouche lipidique sont des protéines codées par le virus (par exemple, l'hémagglutinine [HA] et les protéines neuraminidases du virus de la grippe et gp41 et gp120 du VIH), qui sont exposées à la surface de la particule virale. Ces protéines virales contiennent généralement une partie externe hydrophile glycosylée et des domaines hydrophobes internes qui couvrent la membrane lipidique et ancrent la protéine dans l'enveloppe virale. Dans certains cas, une autre protéine virale, souvent appelée protéine matricielle, s'associe à la surface interne

(cytoplasmique) de l'enveloppe lipidique, où elle peut interagir avec les domaines cytoplasmiques des glycoprotéines d'enveloppe. Les protéines matricielles peuvent fonctionner en stabilisant l'interaction entre les glycoprotéines virales et l'enveloppe lipidique, dirigeant le génome viral vers des sites intracellulaires d'assemblage viral ou de bourgeonnement viral. Les protéines matricielles peuvent également influencer un ensemble diversifié de fonctions cellulaires pour créer un environnement de réplication permissif, comme l'inhibition de la transcription des cellules hôtes [28, 29] et l'évasion de la réponse antivirale innée cellulaire [30].

3. Médicaments antiviraux :

La connaissance des stratégies de réplication virale a fourni des informations sur les étapes critiques du cycle de vie viral qui peuvent servir de cibles potentielles pour la thérapie antivirale. Par exemple, les médicaments peuvent être conçus pour interférer avec la liaison du virus aux cellules cibles ou empêcher la pénétration et le désassemblage une fois que l'engagement du récepteur s'est produit. Les étapes impliquées dans la réplication du génome viral sont également des cibles évidentes pour la thérapie antivirale. Un certain nombre d'agents antiviraux inhibent les polymérases virales, y compris celles actives contre les virus de l'herpès (par exemple, l'acyclovir), le VIH (par exemple, la zidovudine), le virus de l'hépatite B (VHB) (par exemple, l'entécavir) et le VHC (par exemple, le sofosbuvir). Les médicaments qui inhibent les protéases virales sont utilisés pour traiter l'infection par le VHC [31] et le VIH [32]. Ces médicaments bloquent le traitement protéolytique des polyprotéines précurseurs virales et servent d'inhibiteurs puissants de la réplication. D'autres enzymes virales servent également de cibles pour la thérapie antivirale. La neuraminidase du virus de la grippe est nécessaire à la libération de particules de virus de la grippe de descendance à partir des cellules infectées. L'oseltamivir, le peramivir et le zanamivir se lient au site catalytique de la neuraminidase et inhibent efficacement l'enzyme [33]. Ces médicaments ont été utilisés dans la prophylaxie et le traitement de l'infection par le virus de la grippe [34].

Une meilleure compréhension des stratégies de réplication virale et des mécanismes de destruction cellulaire induite par le virus ouvre la voie à la conception rationnelle de nouvelles thérapies antivirales. L'une des approches les plus intéressantes du développement d'agents antiviraux est l'utilisation de la cristallographie à rayons X à haute résolution et de la modélisation moléculaire pour optimiser les interactions entre ces molécules inhibitrices et leurs protéines virales cibles. Une telle conception de médicament basée sur la structure a conduit au développement de peptides synthétiques (par exemple, l'enfuvirtide) qui inhibent l'entrée du VIH en bloquant la fusion membranaire médiée par la gp41 [35]. 153 Les autres étapes vulnérables de la réplication du VIH sont les cibles des médicaments approuvés pour le traitement des patients, y compris les inhibiteurs d'entrée qui interfèrent avec la liaison de gp120 au CCR5 [36] et les agents qui empêchent l'intégration provirale dans l'ADN cellulaire par inhibition de l'activité de l'intégrase virale [37]. Les complexes de réplication virale ont été ciblés avec succès dans le développement de schémas hautement efficaces pour le traitement de l'infection par le VHC. Les inhibiteurs de la protéine HCV NS5A perturbent sa fonction essentielle dans la formation de structures membranaires qui échafaudent la réplication de l'ARN viral et l'assemblage des virions. Dans une approche antivirale combinée analogue au traitement de l'infection par le VIH, les inhibiteurs de NS5A sont co-administrés avec des médicaments qui ciblent spécifiquement le HCR RdRp et la protéase NS3-4A, ce qui crée une barrière génétique élevée à la résistance par l'interférence avec plusieurs étapes du programme de réplication virale. Notamment, la polythérapie devient rapidement une question de principes fondamentaux dans la recherche et le développement de nouveaux médicaments antiviraux et de stratégies thérapeutiques durables.

Malgré des avancées prometteuses dans la conception rationnelle de médicaments antiviraux, les approches thérapeutiques actuelles de certaines infections virales dépendent fortement de composés dotés de mécanismes d'action moins spécifiques. Un tel agent, l'interféron- α (IFN- α), inhibe efficacement un large spectre de virus et est sécrété par divers types de cellules dans le cadre de la réponse immunitaire innée de l'hôte. L'IFN- α recombinant est utilisé pour traiter certains patients infectés par le VHB. La ribavirine, un analogue synthétique de la guanosine, inhibe la réplication de nombreux virus contenant de l'ARN et de l'ADN par le biais de mécanismes complexes impliquant l'inhibition de la synthèse d'ARN viral et des

perturbations dans des pools intracellulaires de guanosine triphosphate [38, 39]. Ce médicament est utilisé pour traiter certaines infections au VHC et est parfois administré sous forme d'aérosol pour traiter l'infection des voies respiratoires inférieures du virus syncytial respiratoire (VRS) chez les enfants hospitalisés et chez les personnes gravement malades et immunodéprimées. Le traitement par la ribavirine réduit la mortalité associée à certaines fièvres hémorragiques virales, comme celle causée par le virus de Lassa [40]. Les thérapies à plus large spectre illustrées par l'IFN- α et la ribavirine sont envisagées pour une utilisation contre les agents pathogènes émergents et d'autres virus sensibles pour lesquels les informations biochimiques et structurales sont insuffisantes pour concevoir des médicaments spécifiques à des agents puissants.

4. Interaction virus-hôte :

L'un des défis les plus redoutables en virologie est d'appliquer les connaissances acquises à partir des études des interactions virus-cellules dans les systèmes de culture tissulaire pour comprendre comment les virus interagissent avec les organismes hôtes pour provoquer des maladies. Les interactions virus-hôte sont souvent décrites en termes de pathogenèse et de virulence. La pathogenèse est le processus par lequel un virus interagit avec son hôte en une série discrète d'étapes pour produire une maladie. La virulence est la capacité d'un virus à provoquer une maladie chez un hôte sensible. Elle est souvent mesurée en termes de quantité de virus nécessaire pour provoquer la maladie ou la mort dans une fraction prédéfinie d'hôtes infectés par le virus. La virulence dépend de facteurs viraux et de l'hôte et doit être mesurée à l'aide de conditions soigneusement définies (par exemple, souche virale, dose et voie d'inoculation ; espèce hôte, âge et statut immunitaire). Dans de nombreux cas, il a été possible d'identifier les rôles joués par des protéines virales et hôtes individuelles à des stades spécifiques de la pathogenèse virale et de définir l'importance de ces protéines dans la virulence virale. Récemment, le concept de « potentiel pathogène » microbien a été introduit en tant que mesure de sa capacité à provoquer des maladies [41]. Le potentiel pathogène tente de relier l'expression de la maladie sous forme de symptômes ou de décès à la dose et à la transmissibilité de l'organisme.

4.1 Entrée :

La première étape du processus d'interaction virus-hôte est l'exposition d'un hôte sensible à un virus viable dans des conditions qui favorisent l'infection (*Figure 3*). Le virus infectieux peut être présent dans des gouttelettes ou aérosols respiratoires, dans des aliments ou de l'eau contaminés, ou dans un liquide ou des tissus corporels (par exemple, le sang, la salive, l'urine, le sperme ou un organe transplanté) auxquels l'hôte sensible est exposé. Dans certains cas, le virus est inoculé directement dans l'hôte par la piqure d'un vecteur animal ou par l'utilisation d'une aiguille contaminée. L'infection peut également être transmise de la mère à l'enfant par un virus qui a infecté le placenta ou le canal génital ou par un virus dans le lait maternel. Dans certains cas, les infections virales aiguës résultent de la réactivation du virus latent endogène (par exemple, la réactivation du HSV provoquant l'herpès labial) plutôt que d'une exposition de novo au virus exogène.

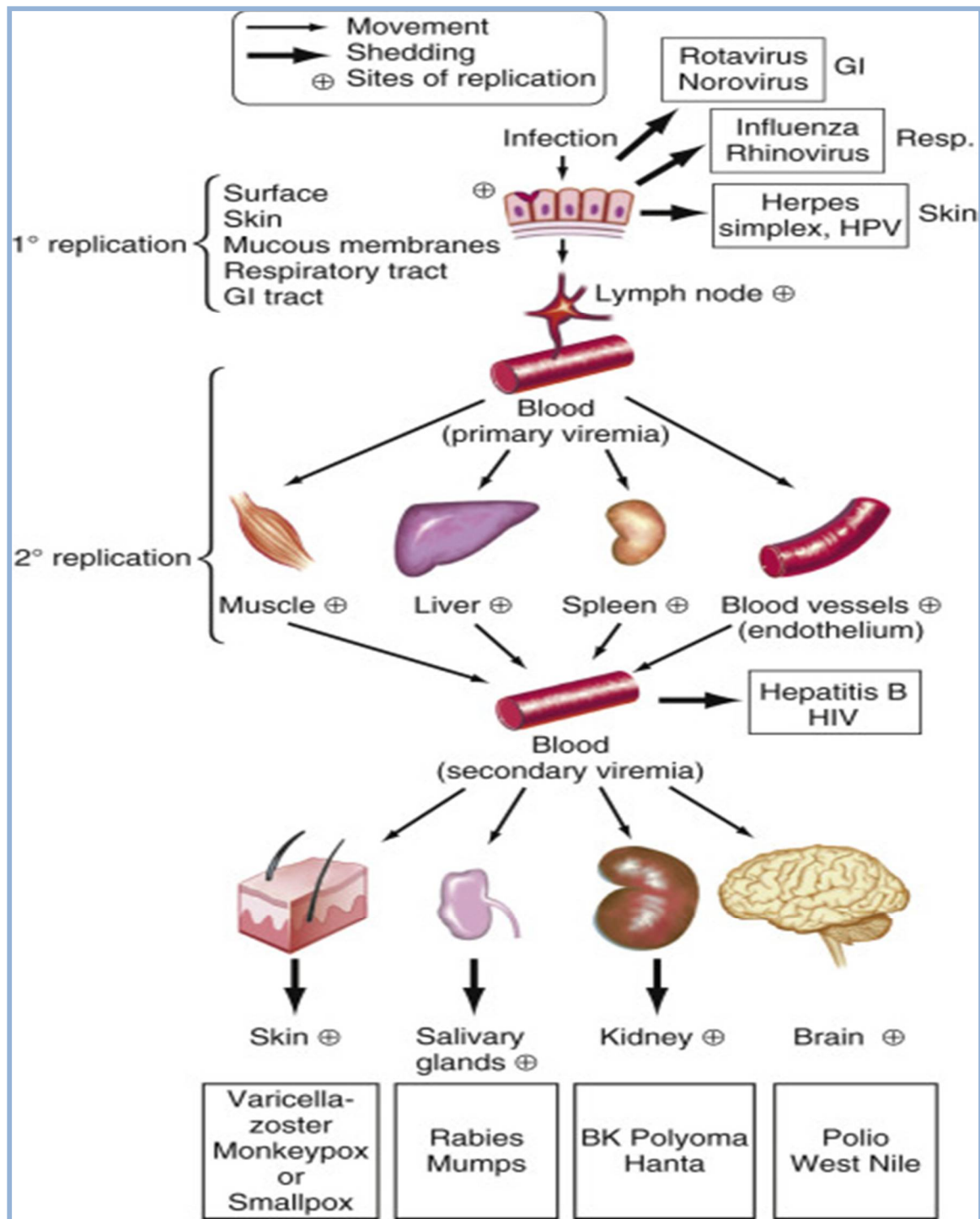


Figure 3: Entrée et propagation de virus chez des hôtes humains [42].

L'exposition de la muqueuse respiratoire au virus par inoculation directe ou par inhalation est une voie importante d'entrée virale dans l'hôte. Une simple toux peut générer jusqu'à 10 000 petites particules d'aérosol potentiellement infectieuses et un éternuement peut en produire près de 2 millions. La distribution de ces particules dépend de divers facteurs environnementaux, dont les plus importants sont la température, l'humidité et les courants d'air. En plus de ces facteurs, la taille des particules est un déterminant important de la distribution des particules. En général, les particules plus petites restent dans l'air plus longtemps que les plus grosses. La taille des particules contribue également au sort des particules après inhalation. Les particules plus grosses ($> 6 \mu\text{m}$) sont généralement piégées dans les cornets nasaux, tandis que les particules plus petites peuvent finalement se déplacer vers les espaces alvéolaires des voies respiratoires inférieures.

La transmission fécale-orale représente une voie supplémentaire importante d'entrée virale dans l'hôte. La nourriture, l'eau ou les mains contaminées par des matières fécales infectées peuvent faciliter l'entrée d'un virus par la bouche dans le tractus gastro-intestinal, dont l'environnement nécessite que les virus qui infectent par cette voie aient certaines propriétés physiques. Les virus capables de transmission entérique doivent être stables à l'acidité gastrique et résistants aux sels biliaires. Parce que les conditions dans l'estomac et l'intestin sont destructrices pour les lipides contenus dans les enveloppes virales, la plupart des virus qui se propagent par voie fécale-orale ne sont pas enveloppés. Il est intéressant de noter que de nombreux virus qui pénètrent dans l'hôte via le tractus gastro-intestinal nécessitent une protéolyse de certains composants de la capsidie pour infecter les cellules intestinales de manière productive. Le traitement des souris avec des inhibiteurs des protéases intestinales bloque l'infection par le réovirus [43] et le rotavirus [44], ce qui démontre l'importance critique de la protéolyse dans l'initiation d'une infection entérique par ces virus. Le microbiote hôte est essentiel pour l'infection par certains virus [45-47].

Pour produire une maladie systémique, un virus doit traverser la barrière muqueuse qui sépare les compartiments luminaux des voies respiratoires, gastro-intestinales et génito-urinaires des tissus parenchymateux de l'hôte. Les études sur les réovirus illustrent une stratégie utilisée par les virus pour traverser les surfaces muqueuses pour envahir l'hôte après son entrée dans le

tractus gastro-intestinal [48, 49]. Après inoculation orale de souris, le réovirus adhère à la surface des cellules M intestinal (Microfold cells) qui recouvrent les collections de tissu lymphoïde intestinal (plaques de Peyer). Dans les micrographies électroniques, les virions de réovirus peuvent être suivis séquentiellement car ils sont transportés dans les vésicules de la lumière vers la surface subluminale des cellules M. Les virions apparaissent ensuite dans les plaques de Peyer puis se propagent aux ganglions lymphatiques régionaux et aux organes lymphoïdes extra-intestinaux tels que la rate. Une voie de propagation similaire est utilisée par le poliovirus [50] et le VIH, [51] suggérant que les cellules M représentent un portail important pour l'invasion virale de l'hôte après son entrée dans le tractus gastro-intestinal.

4.2 Propagation :

Une fois qu'un virus est entré dans l'hôte, il peut se répliquer localement ou se propager du site d'entrée vers des organes distants pour produire une maladie systémique (voir *Figure 3*). Les exemples classiques d'infections localisées dans lesquelles l'entrée et la réplication virales se produisent sur le même site anatomique comprennent les infections respiratoires causées par le virus de la grippe, le rhinovirus et le VRS ; les infections entériques produites par les norovirus et les rotavirus ; et les infections dermatologiques causées par le HSV (boutons de fièvre et ulcères génitaux) et le Papillomavirus Humain (HPV) (verrues). D'autres virus se propagent à des sites distants de l'hôte après réplication primaire aux sites d'entrée. Par exemple, le poliovirus se propage du tractus gastro-intestinal au système nerveux central (SNC) pour provoquer une méningite, une encéphalite ou une poliomyélite. Le virus de la rougeole et le virus varicelle-zona (VZV) pénètrent dans l'hôte par les voies respiratoires et se propagent ensuite aux ganglions lymphatiques, à la peau et aux viscères. Les définitions pathobiologiques des virus basés sur le potentiel de propagation ont commencé à s'estomper vu que des agents modèles d'infection localisée peuvent se propager à des sites distants. Par exemple, le rotavirus, une cause importante de gastro-entérite aiguë chez les enfants, se réplique vigoureusement dans les cellules épithéliales de la pointe villositaire de l'intestin grêle mais envahit également et fréquemment la circulation sanguine, dont l'importance clinique n'est pas claire [52]. Le virus de la grippe en est un autre exemple; L'ARN viral dans le sang est détecté à une fréquence substantielle chez les receveurs de greffe de cellules

hématopoïétiques et est en corrélation avec une maladie plus grave et une mortalité accrue [53]. Les rapports de virémie à rhinovirus ont commencé à remodeler la réflexion sur la pathogenèse et le spectre de la maladie des infections à rhinovirus, qui représentent probablement plus d'épisodes de maladies respiratoires graves que ce qui était traditionnellement estimé[54, 55].

La libération de certains virus se produit de préférence à partir de la surface apicale ou basolatérale des cellules polarisées, telles que les cellules épithéliales. Dans le cas des virus enveloppés, la libération polarisée est fréquemment déterminée par un tri préférentiel des glycoprotéines d'enveloppe vers les sites de bourgeonnement viral. Des séquences spécifiques d'acides aminés dans ces protéines virales dirigent leur transport vers un aspect particulier de la surface cellulaire [56, 57]. La libération polarisée du virus sur les surfaces apicales peut faciliter la propagation locale de l'infection, tandis que la libération sur les surfaces basolatérales peut faciliter l'invasion systémique en donnant accès au virus aux tissus lymphoïdes, neuraux ou vasculaires sous-épithéliaux.

De nombreux virus utilisent la circulation sanguine pour se propager dans l'hôte depuis des sites de réplication primaire vers des tissus cibles éloignés (voir *Figure 3*). Dans certains cas, les virus peuvent pénétrer directement dans la circulation sanguine, comme lors d'une transfusion sanguine ou via une piqûre d'arthropode. Plus communément, les virus pénètrent dans la circulation sanguine après réplication sur un site principal. Les sites importants de réplication primaire précédant la propagation hématogène des virus comprennent les plaques de Peyer et les ganglions lymphatiques mésentériques pour les virus entériques, les cellules broncho-alvéolaires pour les virus respiratoires et les tissus sous-cutanés et les muscles squelettiques pour les alphavirus et les flavivirus. Dans le cas du réovirus, l'infection des cellules endothéliales entraîne une dissémination hématogène chez l'hôte [58, 59].

Des études pionnières de Fenner sur le virus de la souris (ectromelia) ont suggéré qu'une virémie initiale à faible titre (virémie primaire) sert à ensemençer le virus vers une variété d'organes intermédiaires, où une période de réplication supplémentaire conduit à une virémie à titre élevé (virémie secondaire) qui dissémine le virus vers les organes cibles ultimes (*Figure 4*) [60]. Il est souvent difficile de distinguer les virémies primaires et secondaires

dans les infections virales d'origine naturelle. Cependant, la réplication de nombreux virus dans les organes réticulo-endothéliaux (par exemple, le foie, la rate, les ganglions lymphatiques et la moelle osseuse), les muscles, les graisses et même les cellules endothéliales vasculaires peuvent jouer un rôle important dans le maintien de la virémie [59].

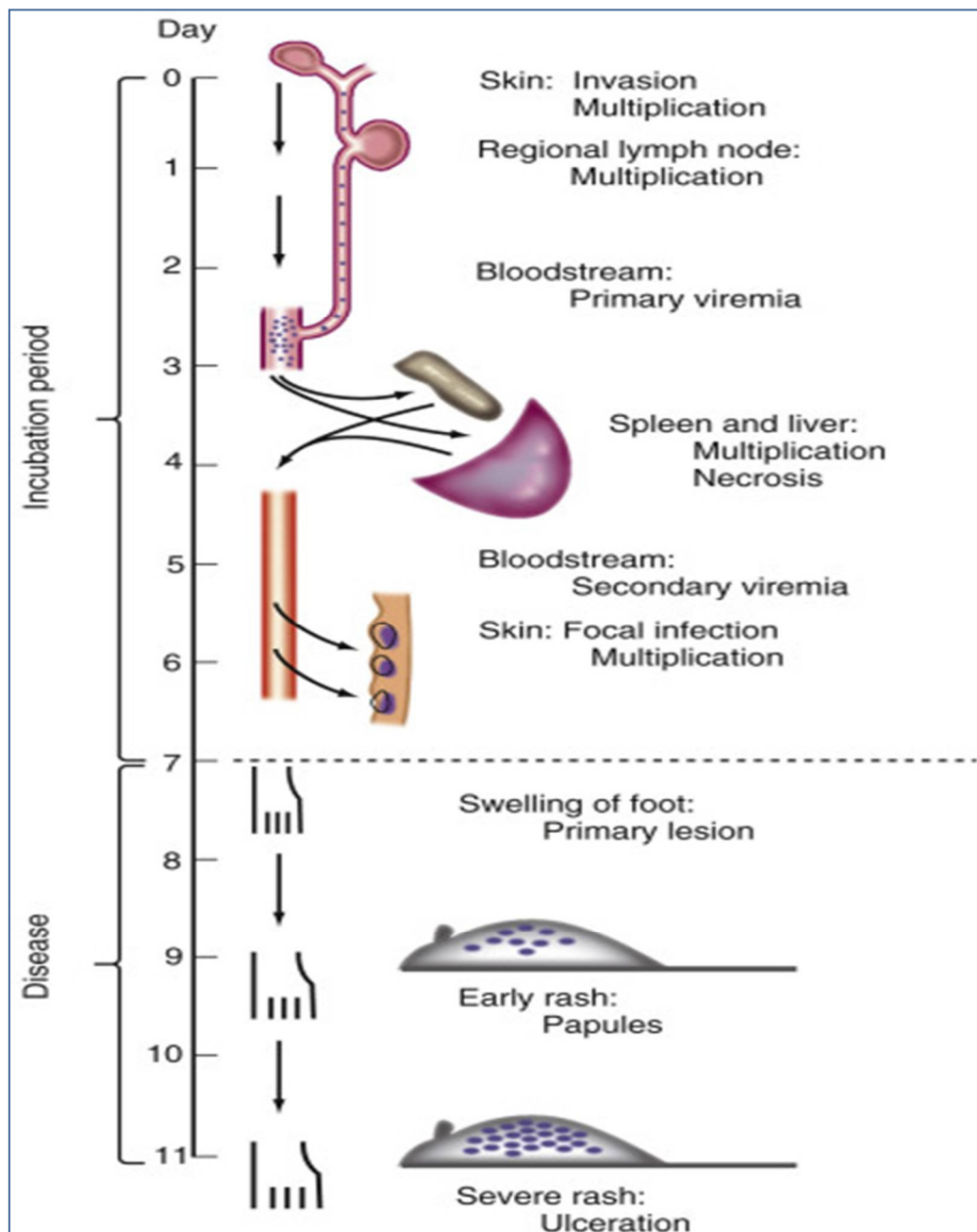


Figure 4: Pathogenèse de l'infection par le virus de la souris [16].

4.3 Tropisme :

Les virus qui atteignent la circulation sanguine peuvent voyager librement dans le plasma (par exemple, les entérovirus et les togavirus) ou en association avec des cellules sanguines spécifiques. Un certain nombre de virus se propagent de manière hématogène par les macrophages (par exemple, le COVID, le VIH et le virus de la rougeole) ou les lymphocytes (par exemple, le CMV, l'EBV, le VIH, le HTLV et le virus de la rougeole). Bien que de nombreux virus aient la capacité d'agglutiner les érythrocytes *in vitro* (un processus appelé hémagglutination), ce n'est que dans des cas exceptionnels (par exemple, le virus de la fièvre à tiques du Colorado) que les érythrocytes sont utilisés pour transporter le virus dans la circulation sanguine.

Le maintien de la virémie dépend d'une interaction entre les facteurs qui favorisent la production de virus et ceux qui favorisent la clairance virale. Un certain nombre de variables qui affectent l'efficacité de l'élimination des virus du plasma ont été identifiées. En général, plus la particule virale est grande, plus elle est éliminée efficacement. Les virus qui induisent des titres élevés d'anticorps neutralisants sont éliminés plus efficacement que ceux qui n'induisent pas de réponses immunitaires humores. Enfin, la phagocytose du virus par les cellules du système réticuloendothélial de l'hôte peut contribuer à la clairance virale.

Une voie importante utilisée par les virus pour se propager des sites de réplication primaire vers le système nerveux passe par les nerfs. De nombreux virus divers, dont le virus de la maladie de Borna, le HSV, le poliovirus, le virus de la rage, le réovirus et le virus de l'encéphalite équine vénézuélienne (VEE), sont capables de se propager par les neurones. Plusieurs de ces virus s'accumulent à la jonction neuromusculaire après réplication primaire dans le muscle squelettique [61, 62]. Le HSV semble pénétrer dans les cellules nerveuses via des récepteurs situés principalement aux terminaisons synaptiques plutôt que sur le corps des cellules nerveuses [63]. Propagation dans le SNC par le HSV [64], le virus de la rage [61, 62], et le réovirus [65, 66] peuvent être interrompus par la scission des nerfs appropriés ou par des agents chimiques qui inhibent le transport axonal. La propagation neuronale de certains de ces virus se produit à travers le système de transport axonal rapide basé sur les microtubules [67].

Les virus ne sont pas limités à une seule voie de propagation. Le VZV, par exemple, pénètre dans l'hôte par la voie respiratoire et se propage ensuite de l'épithélium respiratoire au système réticulo-endothélial et à la peau via la circulation sanguine. L'infection de la peau produit l'exanthème caractéristique de la varicelle. Le virus pénètre par la suite dans les extrémités distales des neurones sensoriels et se déplace vers les ganglions de la racine dorsale, où il établit une infection latente. La réactivation du VZV à partir de la latence entraîne le transport du virus des nerfs sensoriels vers la peau, où il donne lieu à des lésions vésiculaires dans une distribution dermatomale caractéristique

Le poliovirus est également capable de se propager par des voies hématogènes et neurales. On pense généralement que le poliovirus se propage du tractus gastro-intestinal au SNC via la circulation sanguine, bien qu'il ait été suggéré que le virus puisse se propager via les nerfs autonomes de l'intestin jusqu'au tronc cérébral et à la moelle épinière [68, 69]. Cette hypothèse a été confirmée par des expériences utilisant des souris transgéniques exprimant le récepteur du poliovirus humain [70]. Lorsque ces souris sont inoculées avec du poliovirus par voie intramusculaire dans le membre postérieur, le virus n'atteint pas le SNC si le nerf sciatique ipsilatéral au site d'inoculation est traversé [71]. Une fois que le poliovirus atteint le SNC, le transport axonal est la principale voie de dissémination virale. Des mécanismes de propagation similaires peuvent être utilisés par d'autres entérovirus.

4.4. Infections persistantes :

De nombreux virus sont capables d'établir des infections persistantes, dont deux types sont reconnus : chronique et latent. Les infections virales chroniques se caractérisent par une production continue de virus pendant des périodes prolongées. Les infections congénitales par le virus de la rubéole et le CMV et les infections persistantes par le VHB et le VHC sont des exemples d'infections virales chroniques. Les infections virales latentes sont caractérisées par le maintien du génome viral dans les cellules hôtes en l'absence de réplication virale. Les herpèsvirus et les rétrovirus peuvent établir des infections latentes. La distinction entre les infections chroniques et latentes n'est pas facilement apparente pour certains virus, tels que le VIH, qui peuvent établir des infections chroniques et latentes chez l'hôte [72-74]. Les virus capables d'établir des infections persistantes doivent avoir un moyen d'éluder la réponse

immunitaire de l'hôte et un mécanisme d'atténuation de leur virulence. Par exemple, le VHC [75] et le VIH [76-78] sont capables d'effectuer des variations antigéniques étendues entraînant une fuite des réponses d'anticorps neutralisants par l'hôte.

Plusieurs virus codent pour des protéines qui atténuent directement la réponse immunitaire de l'hôte ; par exemple, la protéine E3-19K de l'adénovirus [79] et le produit génique US11 du CMV [80] bloquent l'expression de la surface cellulaire des protéines du CMH de classe I, entraînant une diminution de la présentation des antigènes viraux aux lymphocytes T cytotoxiques (CTL). Les poxvirus codent pour une variété de molécules immunomodulatrices, dont le CrmA, qui bloque l'apoptose médiée par les cellules T des cellules infectées par le virus [81]. Dans certains cas (par exemple, le SNC), les sites préférentiels pour les infections virales persistantes ne sont pas facilement accessibles par le système immunitaire [82], ce qui peut favoriser leur persistance. La position centrale et les effets puissants des réponses immunitaires innées dans le contrôle des infections virales, médiés principalement par le système IFN de type 1, ont entraîné une myriade d'adaptations et de contre-mesures de survie parmi pratiquement tous les virus humains connus. Des protéines ou des acides nucléiques spécialisés peuvent fonctionner dans l'antagonisme viral de l'immunité innée, ou les virus peuvent adopter une stratégie passive de séquestration des signaux provocateurs des capteurs cellulaires d'invasion microbienne [83, 84].

4.5. Virus et maladies néoplasiques :

Plusieurs virus provoquent des maladies en favorisant la transformation maligne des cellules hôtes. Les travaux de Peyton Rous sur un rétrovirus aviaire ont été les premiers à démontrer que les infections virales peuvent provoquer le cancer [85]. Le virus du sarcome de Rous code pour un oncogène, v-src, qui est l'homologue d'un proto-oncogène cellulaire, c-src [86, 87]. Les cellules infectées par le virus du sarcome de Rous se transforment [88-92]. Plusieurs virus sont associés à des tumeurs malignes chez l'homme. L'EBV est associé à de nombreux néoplasmes, notamment le lymphome de Burkitt, la maladie de Hodgkin, le lymphome à grandes cellules B, le léiomyosarcome, le carcinome nasopharyngé et la maladie de Castleman multicentrique. Le VHB et le VHC sont associés à un carcinome hépatocellulaire. Le VPH est associé au cancer du col utérin et à une variété de néoplasmes anogénitaux et

œsophagiens. L'herpèsvirus associé au sarcome de Kaposi est associé au sarcome de Kaposi et au lymphome à épanchement primaire chez les personnes infectées par le VIH.

Souvent, la liaison d'un virus à un néoplasme particulier peut être attribuée à la transformation des propriétés du virus lui-même. Par exemple, l'EBV code pour plusieurs protéines associées à la latence qui sont responsables de l'immortalisation des cellules B ; ces protéines jouent probablement un rôle crucial dans la pathogenèse des tumeurs malignes associées à l'EBV [93]. De même, le HPV code pour les protéines E6 et E7 qui bloquent l'apoptose [94-96] et induisent la progression du cycle cellulaire [97, 98], respectivement. L'hypothèse est que l'expression non régulée de ces protéines induite par l'intégration aberrante du génome du HPV dans l'ADN hôte est responsable de la transformation maligne [99]. La tumorigénicité des polyomavirus est médiée par une famille de protéines virales appelées antigènes tumoraux (T). La réminiscence des protéines HPV E6 et E7, les antigènes T induisent le cycle cellulaire et bloquent la réponse apoptotique cellulaire qui s'ensuit à la division cellulaire imprévue [100]. Le génome du polyomavirus normalement épisomique s'intègre dans l'ADN cellulaire lors de la transformation néoplasique de cellules non permissives incapables de supporter l'ensemble du programme de réplication virale, qui aboutirait autrement à la mort cellulaire. La découverte d'un polyomavirus humain intégré clonalement dans des cellules d'une forme agressive de cancer de la peau, le carcinome à cellules de Merkel [101], confirme la suspicion de longue date que les polyomavirus peuvent favoriser le néoplasie chez l'homme.

Dans d'autres cas, les mécanismes de malignité déclenchés par une infection virale sont moins clairs. Le VHC est un virus contenant de l'ARN qui manque de transcriptase inverse et d'un moyen d'intégration du génome viral. Cependant, l'infection chronique par le VHC est fortement associée au cancer hépatocellulaire [102]. Il est possible qu'une augmentation du renouvellement cellulaire et des médiateurs inflammatoires provoqués par une infection chronique par le VHC augmentent le risque de dommages génétiques, ce qui entraîne une transformation maligne. Certaines protéines du VHC peuvent également contribuer au néoplasie. Par exemple, la protéine centrale du VHC peut protéger les cellules contre l'apoptose induite par une variété de stimuli, y compris le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α).

5. Notion de Virome humain :

Le virome humain, ou métagénome viral, inclut tous les virus susceptibles d'être retrouvés chez l'homme qu'il s'agisse des virus responsables d'infections aiguës, chroniques ou latentes ou encore des virus intégrés au génome humain tels les rétrovirus endogènes. Certains associent également au virome humain les virus de procaryotes. En effet les bactériophages de par leurs actions sur les populations de bactéries et sur la virulence bactérienne peuvent indirectement affecter la santé humaine[103] (*figure 5*). Les bactéries présentes dans les flores humaines ont un rôle de barrière contre d'autres agents pathogènes car elles occupent une niche écologique et apportent des bénéfices métaboliques et immunologiques à leurs hôtes. Il est donc légitime de se poser la question au sujet des virus. Si on considère les virus de procaryotes, la réponse semble assez simple car leur réplication ne dépend que de la présence de bactéries hôtes, ainsi la présence de bactériophages dans les différents viromes humains est le reflet direct des populations bactériennes du microbiome. Cela est sûrement beaucoup plus complexe à analyser pour les virus eucaryotes détectés dans les viromes humains dans la mesure où ces virus ont intrinsèquement besoin d'une cellule pour leur réplication, et que cette réplication ne passe généralement pas inaperçue aux yeux de l'immunité innée ou acquise de l'hôte.

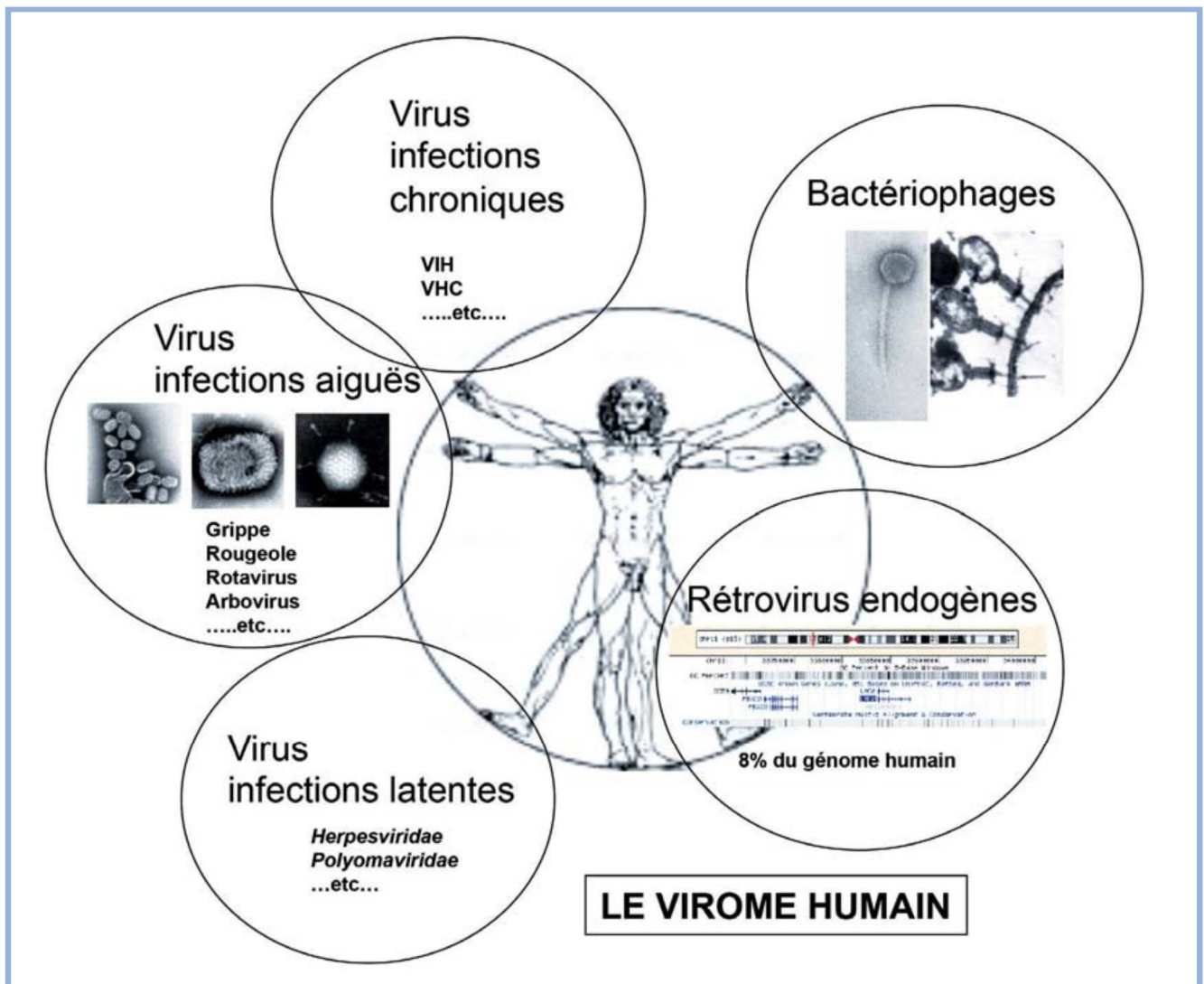


Figure 5: Différentes composantes du virome humain [104].

***DIVERSITE DU
VIROME HUMAIN
CHEZ LES SUJETS SAINS
ET MALADES***

II. DIVERSITE DU VIROME HUMAIN CHEZ LES SUJETS SAINS ET MALADES :

Il existe plusieurs aspects pertinents à la diversité du virome humain. Chaque compartiment corporel abrite une population virale distincte, et par conséquent, ils doivent être traités séparément. De plus, au cours d'une durée de vie individuelle, le virome modifie sa composition et son abondance en réponse à des changements dans l'environnement, tels que l'exposition à des infections ou à des modifications alimentaires, et des traits personnels, tels que l'âge et le statut immunitaire. La caractérisation du virome par des personnes du monde entier a permis de souligner l'importance de l'environnement dans sa composition, mais aussi d'établir que les personnes en bonne santé hébergent différents virus sans montrer de signes de maladie. De plus, les personnes qui se remettent de certaines infections aiguës peuvent toujours être porteuses des virus pathogènes pendant des périodes variables [105, 106].

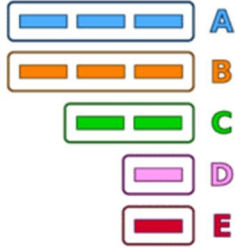
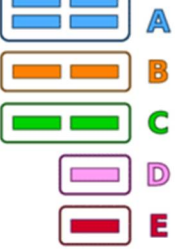
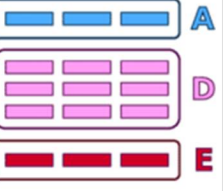
Dans le corps humain, la présence de particules virales varie selon le site anatomique, de 10^9 particules par gramme dans le contenu intestinal, à 10^8 par millilitre de liquides buccaux, nasaux, de pharynx et de salive, 10^7 dans l'urine, 10^5 dans le sang et 10^6 par cm^2 dans la peau [107-109]. Une grande partie de ces virus sont des bactériophages, dont la distribution est en quelque sorte déterminée par les communautés bactériennes présentes dans l'hôte [108, 110].

Pour inspecter la variation inter-individuelle et intra-individuelle des communautés de phages, au niveau du genre ou de l'espèce, la diversité est régulièrement mesurée à l'aide de matrices taxonomiques des échantillons. Cette analyse se fait en un seul point ni dans le temps, ni dans des conditions différentes. À cette fin, des indices de diversité sont utilisés, tels que l'indice de dissimilarité de Bray-Curtis, l'indice de similarité (Euclidienne, Hellinger) ou les distances phylogénétiques (UniFrac). En outre, d'autres outils tels que le regroupement hiérarchique aggloméré, l'analyse des principaux composants ou l'analyse des principales coordonnées sont utilisés pour visualiser et interpréter les résultats (*figure 6*).

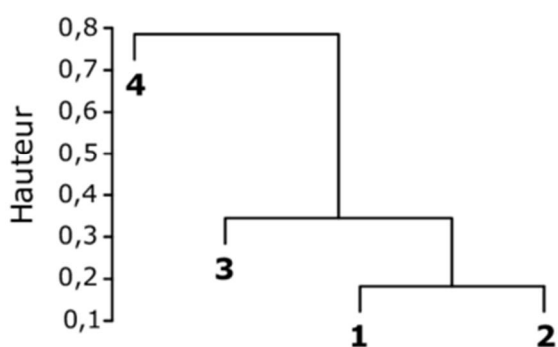
D'autre part, la diversité des virus eucaryotes est généralement évaluée en déterminant les familles ou espèces virales présentes dans un échantillon, en établissant le nombre de lectures comme indicateur de leur abondance relative. Puisqu'en général, un ou deux virus dominent la population, la diversité bêta (β -diversité) n'est généralement pas déterminée (*figure 6*).

Il est intéressant de noter que quelques familles de virus eucaryotes à ADN ont été trouvées dans tout le corps humain dans des conditions de santé et de maladie (*tableau 3*). Un bon nombre de ces virus peuvent établir des infections persistantes, c'est le cas de la famille des Herpès viridas, alors que d'autres n'ont pas été associés à une maladie particulière, c'est le cas des anellovirus. Cette observation n'a pas été faite dans les virus à ARN, qui ont tendance à provoquer des infections aiguës ; cependant, de nombreuses études métagénomiques se sont concentrées uniquement sur les virus à ADN, et il est possible qu'au fur et à mesure que les données s'accumulent, certaines familles de virus à ARN puissent également être trouvées largement distribuées dans le corps humain. Pour un résumé des virus eucaryotes qui ont été trouvés, mais sans une large diffusion dans le corps humain voir Tableau 4.

a) Indices de dissimilarité de Bray-Curtis

	 Échantillon 1	 Échantillon 2	 Échantillon 3	 Échantillon 4
Échantillon 1	0			
Échantillon 2	0,100	0		
Échantillon 3	0,158	0,263	0	
Échantillon 4	0,600	0,600	0,750	0

b) Clustering hiérarchique



c) Analyse en coordonnées principales

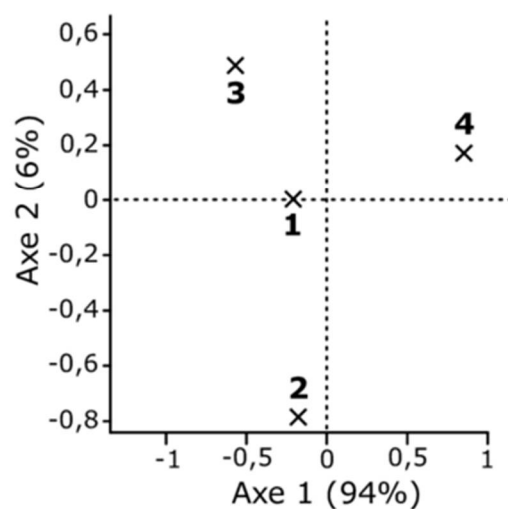


Figure 6 : Calcul des indices de dissimilarité de Bray-Curtis (betadiversité) [111].

Tableau III: Virus largement répandus dans le corps humain chez les sujets symptomatiques et asymptomatiques [112].

Genre	Espèce viral	Réservoir chez les sujets asymptomatiques	Réservoir chez les sujets symptomatiques [Malade]
Famille : Herpesviridae			
Non spécifique	HHV	Nasopharynx	Sang [fièvre] Nasopharynx [IRI et IRS]
Cytomégalo <i>virus</i>	Cytomégalo	Nez, cavité orale, peau, vagin	Nasopharynx [fièvre]
	humain		Cavité orale [parodontite]
Lymphocryptovirus	Epstein-Barr virus	Nez, cavité orale, vagin	Cavité orale [parodontite]
		Sang	Voies respiratoires [mucoviscidose]
	HHV8		Sang [fièvre]
Rhadinovirus			
			Voies respiratoires [mucoviscidose]
Roseola <i>virus</i>	HHV6	Sang	Sang [fièvre]
		Nasopharynx	Voies respiratoires [mucoviscidose]
	HHV7	Sang	Sang [fièvre]
		Nasopharynx	
		Cavité orale	
Simplexvirus	HSV-1		Cavité orale [parodontite]
	HSV-2		Cavité orale [parodontite]
Famille : Papillomaviridae			
Non spécifique		Cavité orale	Nasopharynx [IRI et IRS]
		Peau	Cavité orale [infection osseuse/abcès cérébral]
Alphapapillomavirus		Tube digestif, nez, cavité orale, peau, vagin	
		Voies respiratoires	
Betapapillomavirus		Tube digestif, nez, cavité orale, vagin	
		Peau	
Gammapapillomavirus		Tube digestif, nez, cavité orale, vagin	
		Peau,	
Famille :			

<i>Polyomaviridae</i>			
Non spécifique		Tube digestif, nez, cavité orale, peau, vagin	Sang [fièvre]
<i>Alphapolyomavirus</i>	Polyomavirus de Merkel	Peau	Sang [fièvre]
	HPyV9	Peau	
<i>Betapolyomavirus</i>	KI polyomavirus	Voies respiratoires hautes	
	WU polyomavirus	Voies respiratoires hautes	
<i>Deltapolyomavirus</i>	HPyV6	Peau	
	HPyV7	Peau	
<i>Famille : Adenoviridae</i>			
<i>Mastoadenovirus</i>		Tube digestif	Tube digestif [PFA (paralysé flasque aigue)]
		Voies respiratoires hautes	Tube digestif [diarrhée]
		Sang	Nasopharynx [fièvre]
		Nasopharynx (22)	Nasopharynx [IRI et IRS] (22)
<i>Famille : Circoviridae</i>			
<i>Circovirus</i>		Tube digestif	
		Cavité orale	
		Peau	
<i>Cyclovirus</i>		Tube digestif	
<i>Famille : Anelloviridae</i>			
Non spécifique		Sang, nasopharynx	Sang, nasopharynx [fièvre]
		Tube digestif	Tube digestif [diarrhée]
<i>Alphatorquevirus</i>	Torque teno virus (TTV)	Sang	Sang [fièvre]
		Nasopharynx	Tube digestif [PFA]
			Nasopharynx [IRI et IRS] (24)
			Nasopharynx [IRI ET IRS]
	SENV	Sang	
<i>Betatorquevirus</i>	Torque teno mini virus (TTMV)	Sang	Sang [fièvre]
		Nasopharynx	Gastrointestinal [diarrhée]
			Nasopharynx [IRI et IRS]
			Nasopharynx [IRI ET IRS]
<i>Gammatorquevirus</i>	Torque teno midi virus (TTMDV)	Sang	Sang [fièvre]
		Nasopharynx	Nasopharynx [IRI et IRS]
<i>Gyrovirus</i>	Gyrovirus	Tube digestif	

Tableau IV: Virus avec un organe spécifique dans le corps humain chez les sujets symptomatiques et asymptomatiques [112].

Genre	Espèce virale	Réservoir chez les sujets asymptomatiques	Réservoir chez les sujets asymptomatiques [Malade]
Famille : Coronaviridae			
<i>Alphacoronavirurs</i>	HCoV 229E		Nasopharynx [IRI et IRS]
	HCoV NL63		
<i>Bêtacoronavirus</i>	HCoV OC43	Nasopharynx	Nasopharynx [IRI et IRS]
			Nasopharynx [IRI et IRS]
	HCoV HKU1		Nasopharynx [IRI et IRS]
Famille : Paramyxoviridae			
<i>Respirovirus</i>	HPIV-3	Nasopharynx	Nasopharynx [IRI et IRS]
	HPIV-1	Nasopharynx	Nasopharynx [IRI et IRS]
Famille : Pneumoviridae			
<i>Métapneumovirus</i>	hMPV		Nasopharynx [IRI et IRS]
<i>Orthopneumovirus</i>	hRSV	Nasopharynx	Nasopharynx [IRI et IRS]
			Nasopharynx [IRI]
Famille : Orthomyxoviridae			
<i>Influenzavirus A</i>	Influenza A	Nasopharynx	Nasopharynx [IRI et IRS]
<i>Influenzavirus B</i>	Influenza B		Nasopharynx [IRI et IRS]
<i>Influenzavirus C</i>	Influenza C		Nasopharynx [IRI et IRS]
Famille : Parvoviridae			
<i>Bocaparvovirus</i>	Human bocavirus	Tube digestif	Tube digestif [PFA]
		Nasopharynx	Nasopharynx [IRI et IRS]
			Nasopharynx [IRI et IRS]
<i>Erythroparvovirus</i>	Parvovirus B19		Sang [Fièvre]
<i>Protoparvovirus</i>	Bufavirus 1		Tube digestif [Diarrhée]
Famille : Astroviridae			
<i>Mamastrovirus</i>	Human astrovirus		Tube digestif [Diarrhée]
			Nasopharynx [IRS]
Famille : Reoviridea			
<i>Rotavirus</i>	Rotavirus		Tube digestif [Diarrhée]
			Tube digestif [PFA]
			Nasopharynx [IRI et IRS]
Famille : Caliciviridae			
<i>Norovirus</i>	Norovirus C14		Tube digestif [Diarrhée]
	Snow Mountain virus		Tube digestif [Diarrhée]
	Non spécifique		Tube digestif [Diarrhée]

Famille : Picornaviridae			
Entérovirus	Rhinovirus humain A, B et C	Sang	Sang [Fièvre]
		Nasopharynx Sang	Nasopharynx [IRI et IRS] Nasopharynx [IRI et IRS]
	Human entérovirus A		Tube digestif [PFA]
	Human entérovirus B		Nasopharynx [IRS] (24) Tube digestif [Diarrhée]
	Human entérovirus C	Tube digestif	Tube digestif [PFA] Tube digestif [PFA]
Parechovirus	Parechovirus humain type 3		Tube digestif [PFA]
Cardiovirus	Saffold virus		Nasopharynx [IRS]
Cosavirus	Cosavirus		Tube digestif [PFA]
Kobuvirus	Aichivirus A		Tube digestif [PFA] Tube digestif [Diarrhée]
Famille : Picobirnaviridae			
Picobirnavirus	Picobirnavirus		Tube digestif [Diarrhée] Tube digestif [PFA]
Famille : Flaviviridae			
Flavivirus	Dengue virus		Sang [Fièvre]
Hepacivirus	HVC	Sang	Sang [Fièvre]
Pegivirus	Virus Hépatite G (GBV-C)	Sang	Sang [Fièvre]
Famille : Hepadnaviridae			
Orthohepadnaviridae	HVB	Sang	Sang [Fièvre]
Famille : Arenaviridae			
Arénavirus	Lassa virus		Sang [Fièvre]
Famille : Rhabdoviridae			
Tibrovirus	Ekpoma virus 1 Ekpoma virus 2	Sang Sang	
Famille : Marseilleviridae			
Marseillevirus	Marseillevirus	Sang	
Non classé	Smacovirus		Tube digestif [Diarrhée]



III. VIROME INTESTINAL :

1. Physiologie du tube digestif :

Le système digestif commence au niveau de la cavité buccale et s'étend jusqu'à l'anus. Inclut le tractus gastro-intestinal ainsi que les organes accessoires de la digestion, notamment les glandes salivaires, le foie, la vésicule biliaire et le pancréas exocrine[113]. Le tractus gastro-intestinal permet l'acheminement des aliments mais aussi la digestion chimique et enzymatique de ces derniers depuis leur ingestion au niveau de la bouche jusqu'à leur excrétion au niveau du rectum. Il est d'une longueur moyenne de 4,5 m chez l'homme, est composé de la bouche, du pharynx, de l'œsophage, de l'estomac, de l'intestin grêle, lui-même comportant le duodénum, le jéjunum et l'iléon et est terminé par le gros intestin (successivement Cæcum et appendice, côlon ascendant, côlon transverse, côlon descendant, côlon sigmoïde et rectum) et de l'anus.

L'appareil digestif permet le transfert vers le milieu intérieur des nutriments (glucides, protéines, lipides, minéraux et vitamines), aussi de l'eau et des électrolytes. Il joue un rôle de protection de l'organisme en prévenant le passage des bactéries et d'autres substances indésirables provenant de la lumière intestinale, et exerce enfin un rôle de surveillance immunitaire via l'association avec les tissus lymphoïdes. Les fonctions du tractus gastro-intestinal sont régulées par des hormones du système nerveux autonome[114].

1.1. Œsophage :

L'œsophage est un tube droit, de 25 cm de longueur, qui se trouve derrière la trachée, et fonctionne comme un simple conduit vecteur et propulseur du bol alimentaire du pharynx à l'estomac. La progression du bol alimentaire se fait sous l'effet de la pesanteur pour les liquides, et par le jeu du péristaltisme des fibres lisses pour les solides. Les glandes muqueuses et sous-muqueuses sécrètent le mucus qui protège la surface de l'œsophage et aide en lubrifiant la nourriture, le sphincter œsophagien supérieur et le sphincter pharyngo-œsophagéal se composent du muscle strié circulaire, qui empêchent l'air d'entrer dans l'œsophage et l'estomac pendant la respiration, le sphincter œsophagien inférieur et le sphincter gastro œsophageal se trouvent juste au-dessus du secteur où l'œsophage joint l'estomac, le muscle circulaire dans ce secteur reste normalement contracté, créant une zone de haute pression qui sert à empêcher le reflux du contenu gastrique dans l'œsophage[115].

1.2. Estomac :

Sac en forme de J, qui se trouve dans le quadrant supérieur gauche de l'abdomen, fait suite à l'œsophage au niveau du cardia ainsi nommé en raison de sa proximité du cœur, et se termine au niveau du pylore, sous forme d'entonnoir qui se connecte avec l'intestin grêle, la couche de muscle lisse circulaire s'épaissit pour former le sphincter pylorique. Ce muscle sert de valve qui commande le débit de vidange de l'estomac et empêche la régurgitation du contenu de l'intestin de nouveau dans l'estomac, ainsi il possède deux zones fonctionnelles : fundus et corps : zone de réception et stockage temporaire des aliments, qui sont alors mélangés avec l'eau et le suc gastrique afin de produire le chyme ; - l'antrum : zone de brassage « moulinage » et évacuation du chyme[115].

La muqueuse gastrique est couverte de mucus produit par les cellules de l'épithélium de surface et par les cellules à mucus, le mucus est une barrière de protection contre les agressions susceptibles de léser la muqueuse :

- Il protège contre les agressions mécaniques par son effet lubrifiant.
- Il protège contre l'autodigestion de l'estomac par la pepsine.
- Étant alcalin, il protège contre l'attaque acide en neutralisant l'HCL[113].

1.3. Intestin grêle :

L'intestin grêle forme la portion centrale du tube digestif, qui unit l'estomac au gros intestin, Il est constitué du duodénum, du jéjunum et de l'iléon, Cette partie pelotonnée du tractus gastro-intestinal mesure environ 7 mètres de longueur, et présente un diamètre d'environ 5 centimètres. Le duodénum débute au niveau de la valve pylorique et rejoint le jéjunum au niveau du ligament de Treitz[115]. C'est au niveau du duodénum où les enzymes situés dans la paroi apicale des cellules épithéliales agissent. Le jéjunum correspond à la deuxième partie de l'IG, caractérisée par une longueur de 2,5 mètres, et de nombreux replis qui en augmentent énormément la surface, permettant une absorption maximale des nutriments digérés. La troisième partie de l'IG correspond à l'iléon de 2 à 4 mètres de longueur, dont la terminaison débouche dans le cæcum, cette jonction iléo-caecale joue le rôle d'une barrière à sens unique entre l'IG et le gros intestin empêchant la contamination de l'iléon par le contenu caecal [113].

Les nutriments mécaniquement broyés (le chyme) quittent l'estomac et arrivent à l'IG, leur digestion est achevée dans la lumière intestinale sous l'action de la bile et des enzymes pancréatiques. La totalité des produits de la digestion des glucides, des lipides et des protéines ainsi que des électrolytes, des minéraux, des vitamines et de l'eau sont absorbés par cette partie du tractus gastro-intestinal[113] dont la surface apicale des cellules épithéliales est hérissée de villosités et de microvillosités filiformes, recouvertes par le glycocalyx[116], permettant d'accroître énormément la surface disponible pour l'hébergement des enzymes digestifs de la membrane et de l'absorption active ou passive[113].

1.4. Gros intestin :

Aussi appelé le côlon fait suite à l'IG. Il s'agit de la partie la plus distale du tractus gastro-intestinal. Il est constitué de plusieurs parties : le cæcum (structure en forme de pochette) auquel est rattaché l'appendice, du côlon, du rectum et se termine par le canal anal. Le gros intestin présente une longueur comprise généralement entre 1,20 et 1,50 mètre, et décrit un trajet en cadre dans l'abdomen. La valvule iléo-caecale permet la transition entre l'iléon et le caecum, elle assure la liaison entre l'intestin grêle et le gros intestin et empêche le contenu colique de refluer dans l'iléon [117].

Le côlon peut être divisé en 4 segments : le côlon ascendant, transverse, descendant puis la partie sigmoïde. Le côlon a pour fonction principale l'absorption d'eau, de sodium et autres minéraux. Il réabsorbe 90% des 1000-2000 ml de chyme isotonique[117]. Une étude par FISH de l'ensemble de l'intestin rempli de selles montre que le bioréacteur colique peut, d'un point de vue fonctionnel, être séparé en trois compartiments[118].

- Une couche de mucus séparatrice hautement visqueuse, qui sépare complètement le conduit d'épandage colique et la muqueuse et qui ne contient pas de bactéries ;
- Un compartiment central de fermentation, dans lequel bactéries et fibres sont brassées et biodégradées ;
- Un compartiment où sont piégées les bactéries, ou zone de réserve germinale, qui se situe entre la couche de mucus séparatrice et le compartiment central de fermentation.

1.5. Paroi intestinale :

Comme le tube digestif est ininterrompu de la bouche à l'anus, sa lumière est en continuité avec l'environnement extérieur. La paroi du tube digestif comporte quatre couches, la couche la plus interne, depuis la lumière intestinale, est la muqueuse, comprenant l'épithélium, la lamina propria ainsi que la musculeuse-muqueuse. Les couches suivantes sont la sous-muqueuse, la musculeuse et enfin, la couche la plus externe, la séreuse ou adventice selon les régions du tractus gastro-intestinal[119].

2. Différents viromes intestinal :

La partie du corps humain la plus étudiée par rapport aux communautés virales normales est le tractus gastro-intestinal humain. L'étude de ce système présente plusieurs avantages pratiques. Il représente un site d'échantillonnage non invasif, facile et fournit une quantité suffisante de matériel, permettant ainsi l'analyse de la composition et de la dynamique virale dans l'intestin au cours d'une vie normale.

La première enquête à grande échelle du virome intestinal humain a été réalisée par Rohwer et al [120] il y a 10 ans. En utilisant le séquençage partiel par « shotgun » (*figure 7*) sur des isolats viraux obtenus à partir d'excréments sains, ils ont détecté la présence de bactériophages qui étaient principalement liés à la famille des Siphoviridae avec environ 1 200 génotypes. La majorité des séquences détectées n'étaient pas classifiées, ce qui suggère que le virome intestinal humain était beaucoup plus complexe que prévu. Le même groupe a entrepris une étude plus détaillée de la composition des virus à ADN des selles d'un nourrisson de 1 semaine en bonne santé[121]. Les résultats ont révélé une communauté virale avec une diversité extrêmement faible, avec environ 8 génomes viraux correspondant aux ADN des phages des podovirus, siphosvirus et myovirus. La communauté virale globale dans l'intestin humain s'est avérée être très dynamique, changeant considérablement entre 1 et 2 semaines d'âge. Une analyse plus détaillée de l'intestin du nourrisson a été entreprise par Gordon et Al.[110], qui ont réalisé une étude comparative des virus présents dans le microbiote fécal de jumeaux monozygotes et de leurs mères. Ils ont trouvé une forte prévalence (> 75%) de génomes viraux eucaryotes dans le virome intestinal, consistant en des séquences liées à Herpesviridae, Tymoviridae, Reoviridae et Poxviridae. La majorité des bactériophages et des

prophages étaient des phages d'ADN double brin (ADNdb) et principalement des membres de l'ordre des Caudovirales. Notamment, la composition virale interindividuelle était très divergente entre les jumeaux monozygotes, tandis que la flore virale inter-individuelle variait peu sur une année. Toutes les études ont conclu que les communautés de phages dans l'intestin humain jouent un rôle essentiel dans le contrôle de la population bactérienne. Cependant, le déchiffrement de l'interactome phage-bactérie-humain n'a commencé à émerger que récemment. Par exemple, l'analyse métagénomique virale de la cavité buccale d'individus en bonne santé réalisée par Willner et al.[122] ont montré que les phages représentent un réservoir important pour les gènes de virulence bactérienne; ainsi, les phages jouent un double rôle, ils contrôlent la population bactérienne et contribuent également à la pathogénicité et à la résistance bactérienne par transfert horizontal de gène.

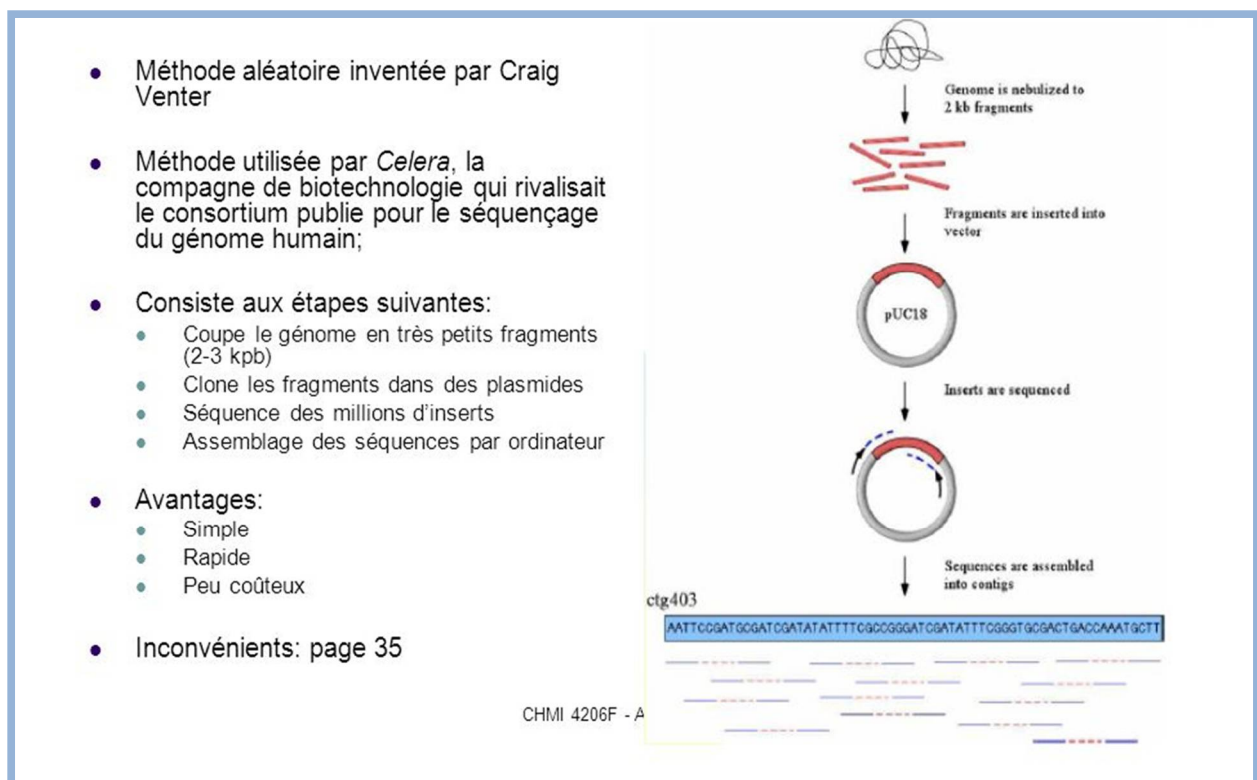


Figure 7 : Méthode de séquençage aléatoire global ou "shotgun" [123].

Un nombre croissant sans cesse de virus eucaryotes à ADN simple brin (ADNsb) dans des échantillons de selles humaines saines a également été identifié par séquençage à haut débit ou par des méthodes basées sur la PCR[124]. Des virus à ADNsb de la famille des Circoviridae sont intéressants à étudier. Par exemple, Li et al. (119) ont trouvé de nouveaux Cyclovirus et Circovirus dans des échantillons de selles humaines du Pakistan, du Nigéria, de la Tunisie et des États-Unis. Un autre Gyrovirus, le virus de l'anémie du poulet, qui est un pathogène aviaire important, a été trouvé avec une prévalence élevée (25%) dans les fèces des enfants chiliens, suggérant une possible transmission entre espèces des animaux de la ferme à l'homme[125-127].

Une excrétion virale persistante de virus à ADNdb de la famille des Polyomaviridae du tractus gastro-intestinal a été rapportée dans plusieurs études. La détection par PCR (Réaction de Polymérisation en Chaîne) des virus BK, JC et SV40 a été identifiée chez des enfants et des adultes en bonne santé. La détection virale était plus fréquente dans les échantillons de selles d'enfants que d'adultes. Ces résultats soutiennent l'hypothèse que le tractus gastro-intestinal peut être un site de persistance du polyomavirus avec une possible voie de transmission virale oro-fécale [128].

Plusieurs virus à ARN, généralement considérés comme des agents pathogènes humains, ont également été détectés dans la flore virale intestinale normale. Des analyses métagénomiques ou par PCR sur des matières fécales humaines « saines » ont révélé la présence de plusieurs familles virales eucaryotes, telles que Astroviridae [129, 130], Caliciviridae[131, 132], Picornaviridae, Reoviridae et Picobirnaviridae, ainsi que des familles de plantes virales, comme les Virgaviridae. Picornaviridae est la plus grande famille virale (+) d'ARNsb (ARN simple brin) avec plus de 12 genres reconnus. Les virus appartenant à cette famille ont une spécificité d'hôte relativement stricte mais peuvent infecter un large rang d'animaux, et les humains sont inclus. Le tropisme cellulaire va de l'intestin aux systèmes nerveux central et respiratoire. Dans la flore virale intestinale, les entérovirus (Poliovirus, Echovirus, Coxsackievirus), Kobuvirus (virus Aichi), Parechovirus et Cardiovirus (virus Saffold)[132] ont été principalement trouvés, même dans un contexte non pathologique comme le démontre Kapusinszky [132]. L'entérovirus humain de type C a également été identifié chez des enfants

en bonne santé[133, 134]. Le Cosavirus humain (pour le Picornavirus commun associé aux selles) et le salivirus humain (pour le virus de type Aichi), qui ne sont pas encore reconnus comme nouvelles espèces, ont été signalés dans plusieurs études dans des échantillons de selle provenant d'enfants sains. Cependant, la compréhension de leur pathogénicité est mal déterminée car ils peuvent également être présents en cas de gastro-entérite.

Les Reoviridae et Picobirnaviridae sont deux familles de virus à ARNdb (ARN double brin) responsables de gastro-entérite, mais les deux peuvent être présentes chez des humains apparemment en bonne santé. Par exemple, les rotavirus (Reoviridae, genre Rotavirus) sont une cause majeure de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans dans les pays en développement, mais certains génotypes, tels que les souches G10P, ont souvent été associés à des infections néonatales asymptomatiques en Inde [135]. Les auteurs n'ont signalé aucune différence significative dans les séquences obtenues à partir de souches infectant des nouveau-nés symptomatiques et asymptomatiques, ce qui suggère que des facteurs spécifiques à l'hôte ou environnementaux peuvent contribuer à la pathogénicité d'un virus dans une population donnée. Des résultats similaires concernant Picobirnaviridae ont été examinés par Ganesh en 2012 [136]. Ces résultats intéressants suggèrent que des infections entériques fréquentes avec divers virus entériques se produisent pendant la petite enfance et moins fréquemment chez les adultes sans symptômes cliniques, indiquant un changement dans le virome en fonction de l'âge et environnement des individus.

Zhang et al. [137] ont réalisé la première étude métagénomique sur la communauté virale d'ARN dans les fèces humaines. Ils ont découvert que la flore fécale était principalement composée de virus à ARN infectant les plantes, en particulier le Pepper mild mottle virus (PMMoV) et le Virus de la mosaïque du tabac (TMV). Les virus végétaux sont généralement considérés comme incapables d'infecter les humains. Cependant, quelques études ont signalé la présence d'ARN viral végétal dans le corps humain, y compris le système respiratoire via la cigarette [138] et l'intestin via la consommation d'aliments contaminés [139]. Colson et al. [139] ont noté une prévalence plus élevée du PMMoV dans les selles des adultes mais pas des enfants, probablement en raison d'une différence dans leur alimentation. En réalité, la présence de virus végétaux chez l'homme peut ne pas représenter une infection du corps

humain, mais peut être due à un mécanisme passif, tel que l'ingestion de produits alimentaires contaminés, suggérant un rôle des mammifères, y compris les humains, comme vecteurs de virus végétaux.

La présence de virus végétaux dans l'intestin humain met en évidence le fait que le virome peut varier entre les individus en fonction du régime alimentaire comme démontré pour les bactéries [140]. Le virome de l'intestin peut également dépendre de facteurs environnementaux, tels que la géographie, les habitudes alimentaires ou les différences ethniques, entraînant une variabilité interindividuelle.

Tableau V: Les différents viromes intestinaux [104].

Le génome	Famille virale	Exemple d'espèce
ADN	<i>Adenoviridae</i>	Adénovirus humain
	<i>Anelloviridae</i>	TTV
	<i>Herpesviridae</i>	EBV
	<i>Parvoviridae</i>	Parvovirus B19
	<i>Polyomaviridae</i>	BK virus
ARN	<i>Bornaviridae</i>	Borna virus
	<i>Flaviviridae</i>	GB virus C
	<i>Retroviridae</i>	Rétrovirus endogène humain

3. Rôle du virome dans la symbiose intestinale :

Si les effets bénéfiques des bactéries du microbiote intestinal sur l'hôte ont été bien démontrés, ceux du microbiote viral, ou virome, commencent tout juste à être étudiés

La souris peut constituer un bon modèle pour l'étude fonctionnelle du virome. En effet, les virus entériques murins partagent des similarités avec les virus humains. En particulier, le norovirus murin (MNV) est souvent retrouvé dans le virobiote intestinal de la souris. Les norovirus sont des virus intestinaux à ARN positif simple brin, de la famille des *Caliciviridae*, et sont la principale cause des gastro-entérites virales chez l'homme. Chez les souris immunocompétentes, le MNV n'est pas pathogène. Cependant, dans certaines lignées de souris portant une mutation dans un gène de susceptibilité aux maladies inflammatoires

chroniques de l'intestin (MICI), ce virus commensal peut déclencher la maladie de Crohn[141]. Ce comportement ambivalent a déjà été décrit pour certaines bactéries du microbiote, associées au développement de MICI sous l'influence de facteurs génétiques[142]. Ces données posent la question de caractéristiques partagées entre le MNV et certaines bactéries du microbiote intestinal, notamment en termes d'effets sur le système immunitaire de l'hôte.

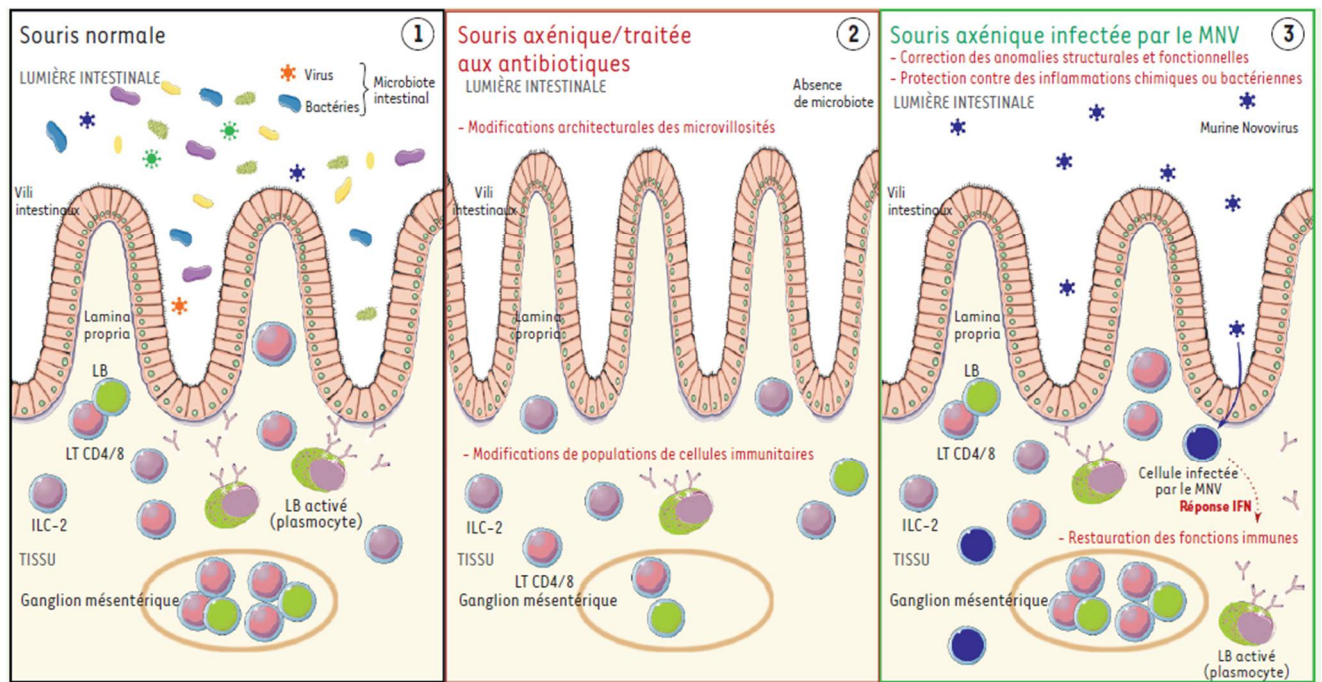


Figure 8: L'infection par le MNV corrige les anomalies intestinales des souris dépourvues de microbiote bactérien [143].

1. Intestin de souris saines, présentant un microbiote composé de bactéries et de virus. 2. Intestin de souris dépourvues de microbiote. On observe des vili anormalement fins, ainsi qu'une déplétion des lymphocytes T et un taux anormalement élevé de cellules lymphoïdes ILC-2, au niveau de la lamina propria et des ganglions mésentériques. Ces souris sont également plus vulnérables à l'inflammation. 3. L'infection par le MNV permet de restaurer la structure normale de la muqueuse ainsi que les fonctions immunes. La réponse antivirale de l'hôte (réponse interféron de type I, IFN), stimulée par le virus, serait un médiateur important de cet effet. L'infection par le MNV permet également de protéger les souris de l'inflammation induite par des agents chimiques ou bactériens.

4. Déséquilibres du Virome : dysbiose et maladies intestinales et extra-intestinales :

L'hôte et son microbiote en général sont habituellement en interrelations symbiotiques. Des perturbations de l'un des deux peuvent retentir sur l'autre et déséquilibrer l'ensemble. On peut par exemple citer l'ingestion de micro-organismes (pathogènes ou non), par exemple à l'occasion de voyages (diarrhée du voyageur), la prise d'antibiotiques, d'inhibiteurs de la pompe à protons (qui diminuent la barrière acide contre les micro-organismes ingérés). Les progrès récents, largement dus à la biologie moléculaire, ont permis d'étendre le champ d'affections liées au virobiote intestinal au-delà des infections et de caractériser des situations de déséquilibre (ou dysbiose)[144].

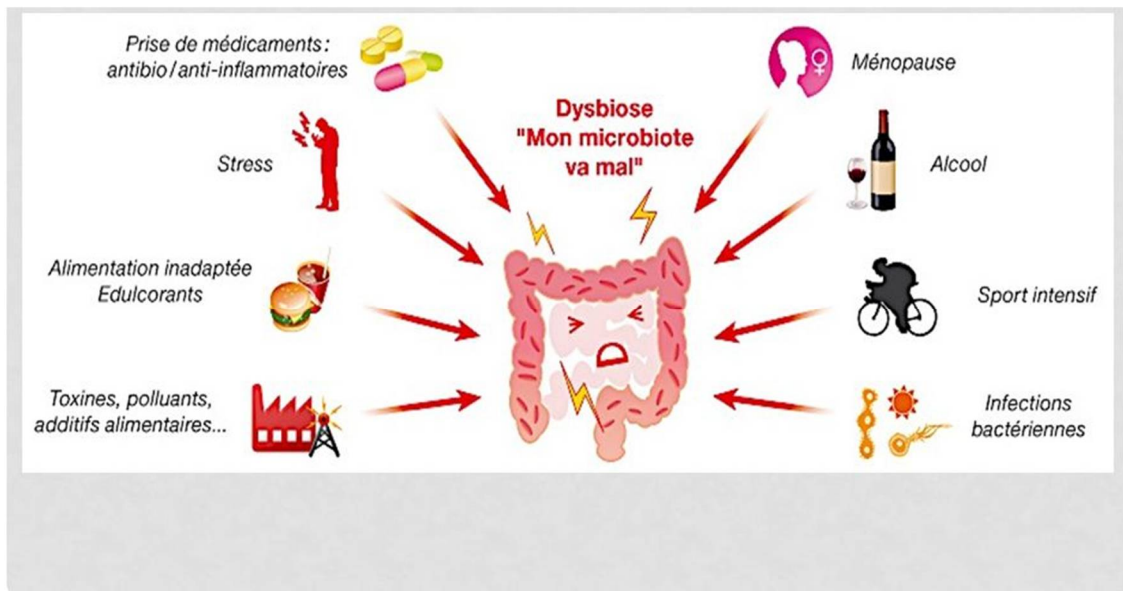


Figure 9: Facteurs de déséquilibre du virobiote [145].

4.1. Virome intestinal et maladies inflammatoires de l'intestin :

Suite à une inflammation intestinale induite chimiquement par l'équipe de Ken Cadwell, les souris traitées par des antibiotiques présentent un taux de survie plus faible que les souris témoins. Ainsi, la détérioration du microbiote intestinal bactérien, causée par le traitement antibiotique, rend les souris plus vulnérables à l'inflammation. Les auteurs ont observé que l'infection par le MNV.CR6 réduit les effets délétères du traitement antibiotique, indiquant que le MNV.CR6 pourrait avoir un rôle protecteur vis-à-vis de l'inflammation chez ces souris. En outre, chez des souris préalablement soumises à des antibiotiques, l'infection par MNV. CR6 diminue les conséquences de l'infection par la bactérie entéropathogène *Citrobacter rodentium*, sans pour autant réduire la charge bactérienne. L'infection par MNV.CR6 réduit également la production de facteurs de virulence par *C. rodentium*, probablement en induisant la stimulation d'une réponse immunitaire antibactérienne. Ces résultats montrent qu'un virus peut avoir un effet protecteur contre des agents inflammatoires chimiques ou bactériens, chez des souris traitées par des antibiotiques et possédant une flore bactérienne diminuée. Ainsi, ces travaux suggèrent que de façon similaire au microbiote bactérien, le virobiote intestinal pourrait stimuler le système immunitaire de l'hôte, lui permettant de mieux se défendre contre des agents infectieux ou non infectieux (Figure 9). Le virobiote et le microbiote bactériens pourraient donc agir de façon étroitement liée et avoir des effets en partie redondants. Cela souligne la nécessité d'étudier plus en profondeur le rôle du virobiote sur la physiologie de l'hôte et ses interactions avec le microbiote bactérien.

4.2. Virome intestinal et cancer :

Une altération particulière du virome intestinal a récemment été identifiée dans le cas de cancers colorectaux[146, 147]. Ces travaux suggèrent que le virobiote intestinal, et en particulier les populations de bactériophages, pourraient indirectement contribuer au développement de la pathologie, en modulant les populations bactériennes résidant dans l'intestin. L'analyse du virome pourrait donc être intéressante dans le diagnostic et le pronostic de ces cancers. De la même manière que l'on parle de dysbiose bactérienne, on peut alors introduire la notion de « dysbiose virale », qui pourrait être un marqueur de certaines pathologies de la muqueuse intestinale.

4.3. Lien entre virobiote intestinal et diabète de type1 :

Les effets du virobiote intestinal pourraient d'ailleurs s'élargir au-delà de l'intestin. En effet, une étude récente montre par exemple que des modifications de la composition du virome intestinal précèdent le déclenchement du diabète de type 1, dans une cohorte d'enfants, susceptibles de développer la maladie [148].

5. Méthodes d'étude du virome intestinal :

5.1. Méthodes basées sur la culture cellulaire :

Un virus est qualifié d'infectieux lorsqu'il est capable d'infecter des cellules et de s'y répliquer. Les différentes étapes du cycle viral sont l'attachement ou la liaison du virus à la cellule hôte, son entrée et sa décapsidation, la production de protéines virales, la réplication du génome viral, l'assemblage et la maturation de nouveaux virions et enfin leur libération de la cellule infectée. Cette infection de la cellule hôte peut entraîner, ou non, l'apparition de lésions sur la cellule ou effet cytopathique (ECP). Avant l'apparition de cet ECP, la mise en évidence de l'infection peut se faire par détection du génome ou des protéines du virus dans la cellule infectée. Pour toutes ces méthodes, une lignée cellulaire permissive au virus étudié reste indispensable.

5.1.1 Détection de génome viral dans des cellules infectées :

La détection et surtout l'augmentation de la quantité de génome viral dans une cellule infectée *in vitro* signe l'infection. En effet, la réplication du génome viral dans la cellule prouve bien l'utilisation par ce dernier de la machinerie cellulaire à son avantage et précède l'apparition d'un ECP sur la cellule et la libération de virions. La détection de génome viral et son augmentation sur quelques jours d'incubation permet donc de connaître plus rapidement le statut infectieux du virus par rapport à l'attente d'un ECP. La détection du génome viral dans les cellules hôtes peut se faire soit avec une amplification de ce génome par utilisation de la 66 (RT)-PCR, soit par hybridation *in situ* c'est-à-dire sans amplification. Un cas particulier dans les virus entériques pathogènes concerne les adénovirus qui sont des virus à ADN. L'expression de leur génome viral implique la transcription de l'ADN en ARNm qui sera ensuite traduit en protéines virales par la cellule. L'infectiosité des adénovirus peut donc être corrélée à la détection de leur ARNm dans les cellules infectées.

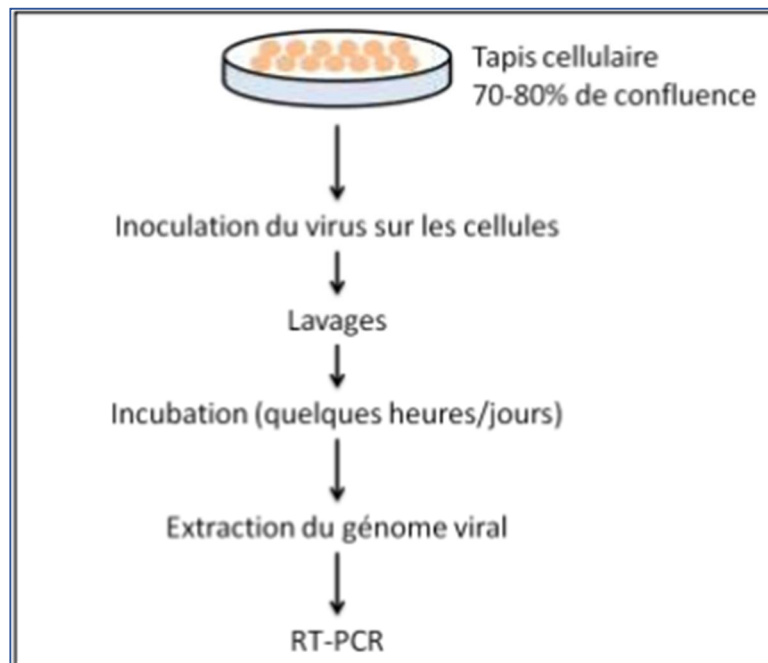


Figure 10: Principe de la culture cellulaire couplée à la RT-PCR [149].

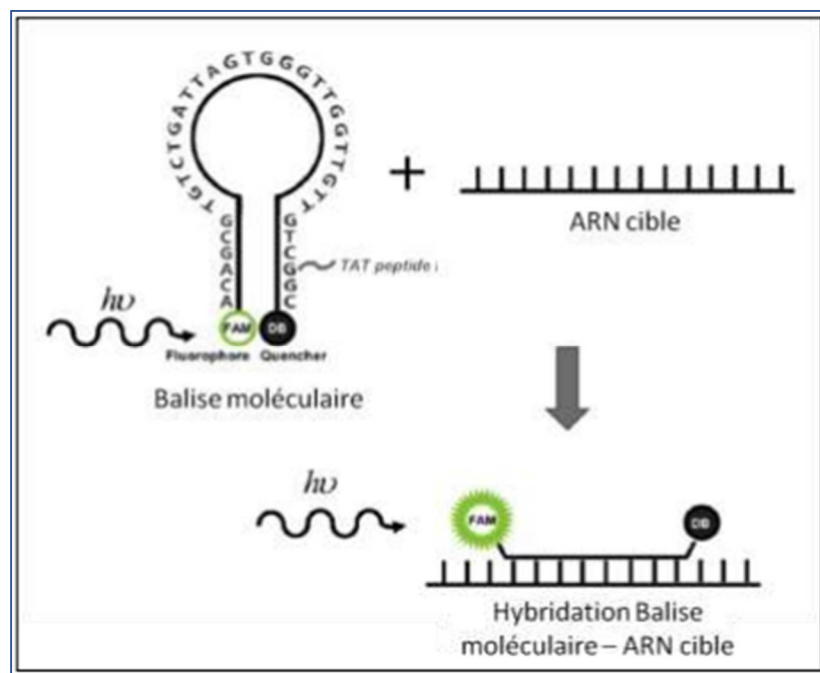


Figure 11: Principe des sondes moléculaires [150].

5.1.2 Détection de protéines virales dans les cellules infectées :

Les protéines virales nouvellement formées dans une cellule infectée peuvent également signer l'infectiosité virale. Deux types de protéines peuvent être recherchés : les protéines structurales et les protéines non structurales. Toutes les protéines virales incorporées dans la particule virale sont considérées comme des protéines de structure, même pour celles ne participant pas à la morphologie ou à la stabilité de la particule, on y retrouve donc entre autres les protéines de capsid. Les protéines non structurales sont des protéines qui sont exprimées dans la cellule infectées mais qui ne seront pas incorporées dans la particule virale nouvellement formée.

5.1.2.1 Détection de protéines virales structurales :

La détection des protéines structurales virales dans la cellule hôte infectée fait appel à des anticorps spécifiques à ces protéines, marqués par un colorant fluorescent. On parle alors d'immunofluorescence assay ou IFA.

L'immunofluorescence associée à la culture cellulaire est une méthode rapide, sensible, spécifique et standardisable pour la détection des virus infectieux dans les échantillons d'eau, elle reste cependant coûteuse du fait de l'utilisation d'anticorps spécifiques du virus recherché.

5.1.2.2 Détection de protéines virales non structurales :

Pour se libérer du besoin d'anticorps coûteux, des étapes laborieuses d'immunomarquage et de la difficulté d'obtenir l'internalisation de l'anticorps dans la cellule, un système de FRET ou Transfert d'énergie par résonance en fluorescence a été décrit par Hwang et al. (2006) [151] pour la détection de protéines virales non structurales. Le principe est identique à celui décrit pour la PCR en temps réel, mais ici le FRET s'effectue entre deux protéines, la CFP (Cyan Fluorescent Protein) et l'YFP (Yellow Fluorescent Protein). Une interruption du FRET entre ces deux protéines a lieu après action de la protéase virale, elle indique donc la synthèse de cette protéase virale et l'infection de la cellule (*figure 12*). La cellule infectée émet alors une fluorescence à 475 nm

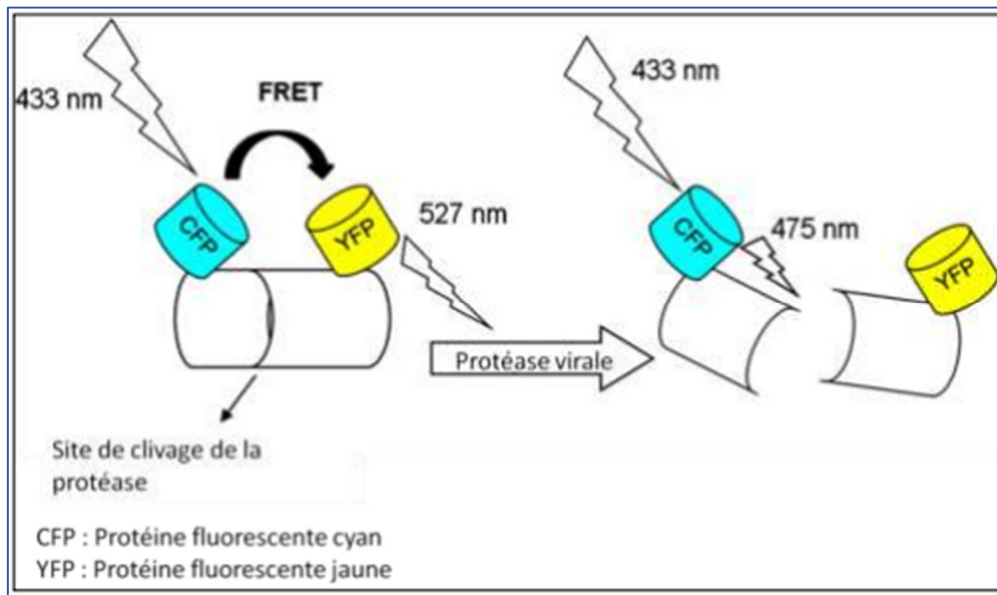


Figure 12: Principe du FRET appliqué à la détection d'une protéase virale dans des cellules infectées [152].

5.1.3 - Détection de modifications cellulaires lors de l'infection virale :

Lors de l'infection d'une cellule par un virus, celle-ci va subir différentes modifications. Ces modifications peuvent être recherchées par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier ou FTIR. La FTIR est basée sur l'absorption d'un rayonnement par un échantillon déposé sur un cristal faiblement absorbant avec un indice de réfraction élevé. Le faisceau infrarouge va pénétrer le cristal et être réfléchi plusieurs fois à l'interface cristal-échantillon. A chaque réflexion, le faisceau pénètre sur une courte distance dans l'échantillon en provoquant des vibrations caractéristiques des liaisons chimiques de l'échantillon. C'est donc une réelle signature chimique de l'échantillon qui est obtenue sous la forme de spectres infrarouges. La (figure 13) présente le principe de cette méthode d'identification qui peut être qualitative et quantitative.

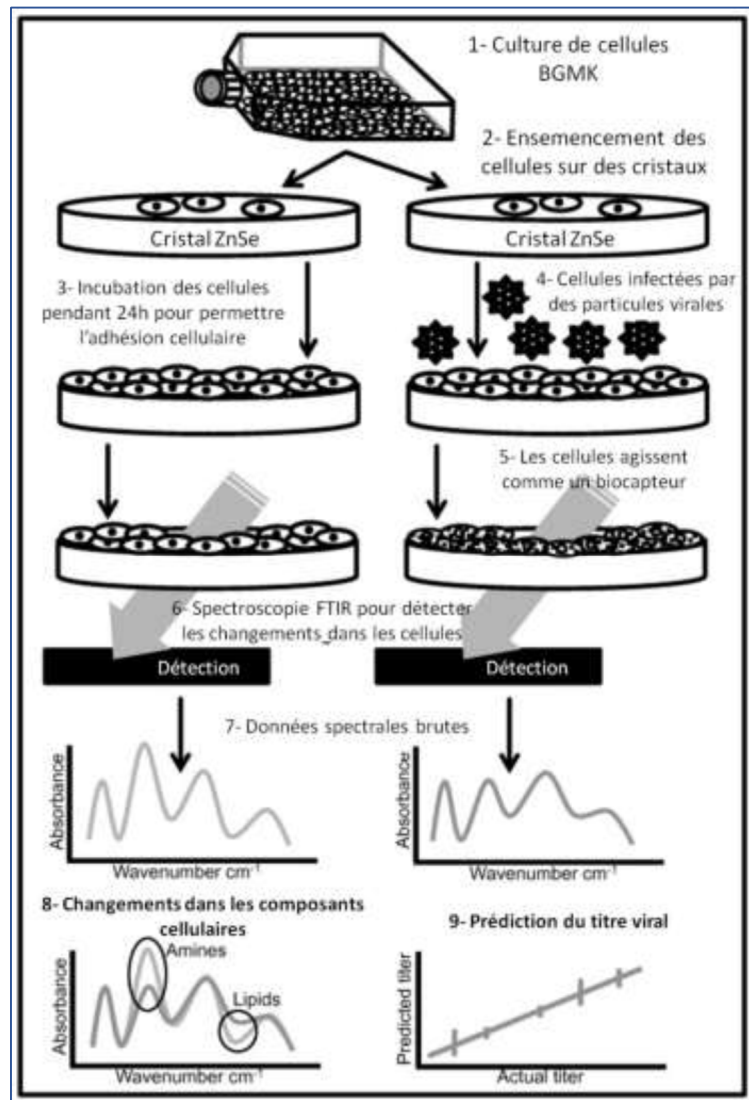


Figure 13: Principe de la FTIR couplée à la culture cellulaire [153].

5.2. Evaluation de l'intégrité de la capside virale :

L'intégrité de la capside peut constituer une approche pour estimer l'infectiosité des particules virales. Cette intégrité peut être définie de deux façons, soit il s'agit de son intégrité de structure et donc de son rôle de protection du génome viral, soit il peut s'agir de l'intégrité de ses fonctions antigéniques. Nous allons tout d'abord nous intéresser à l'intégrité de la structure de la capside avec l'utilisation de traitement enzymatique et d'agents intercalants, puis nous étudierons les méthodes qui s'intéressent aux fonctions antigéniques de cette capside.

5.2.1 Traitement enzymatique :

Une des méthodes d'évaluation de l'intégrité de la capsid virale est basée sur l'application d'un traitement enzymatique avant détection du génome viral. Deux enzymes peuvent être utilisées, une protéase qui va s'attaquer aux capsides fragilisées et une RNase capable de dégrader le génome libre ou contenu dans des particules aux capsides fragilisées. Les capsides des virus intacts sont supposées ne pas être endommagées par les enzymes, le génome reste donc intact et peut ensuite être détecté par RT-PCR. Le principe de ce traitement enzymatique est présenté sur la *figure 14*.

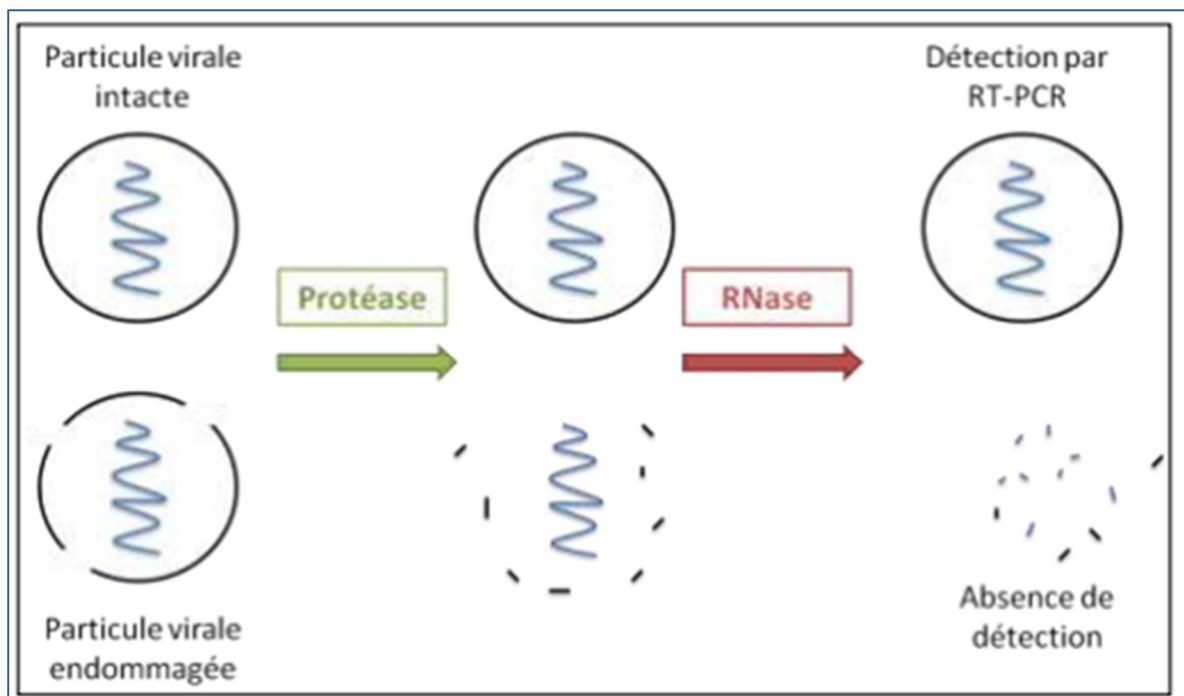


Figure 14 : Principe du traitement enzymatique avant détection par PCR [154].

5.2.2 Agents intercalants

Des travaux récents se sont intéressés à l'utilisation d'agents intercalants pour l'estimation de l'intégrité de la capside virale. Les agents intercalants utilisés pour ces expérimentations sont l'éthidium-monoazide (EMA) et le propidium-monoazide (PMA). Lorsque ces molécules sont fixées au génome, elles inhibent son amplification et donc sa détection par PCR. Ces molécules ont tout d'abord été expérimentées sur des bactéries et protozoaires. Le principe d'action de ces agents intercalants pour la distinction entre virus endommagés et virus infectieux est présenté sur la figure 15. Ces agents intercalants seraient capables de pénétrer dans les particules virales uniquement si leur capside est endommagée. Ils se lient ensuite aux acides nucléiques par une liaison rendue covalente par photoactivation [155]. Cette fixation covalente au génome empêche ensuite sa dénaturation lors de la PCR et le rend indétectable. La distinction entre virus infectieux et non infectieux est alors basée sur l'intégrité de la capside. La liaison covalente de l'agent intercalant aux acides nucléiques se fait par exposition à la lumière. Un groupement azide est alors converti en radical hydrogène hautement réactif [156] qui réagit avec toutes les molécules organiques à sa proximité. La réaction avec l'ADN ou l'ARN est supposé se produire avec une grande probabilité vu la proximité spatiale entre l'agent intercalant et le génome. Il a été prouvé que cette modification inhibe fortement l'amplification du génome [157, 158]. De plus, l'excès d'agent intercalant réagit avec les molécules d'eau et n'est plus réactif ce qui prévient une éventuelle réaction avec les acides nucléiques lors de l'extraction du génome des virus intacts [159, 160].

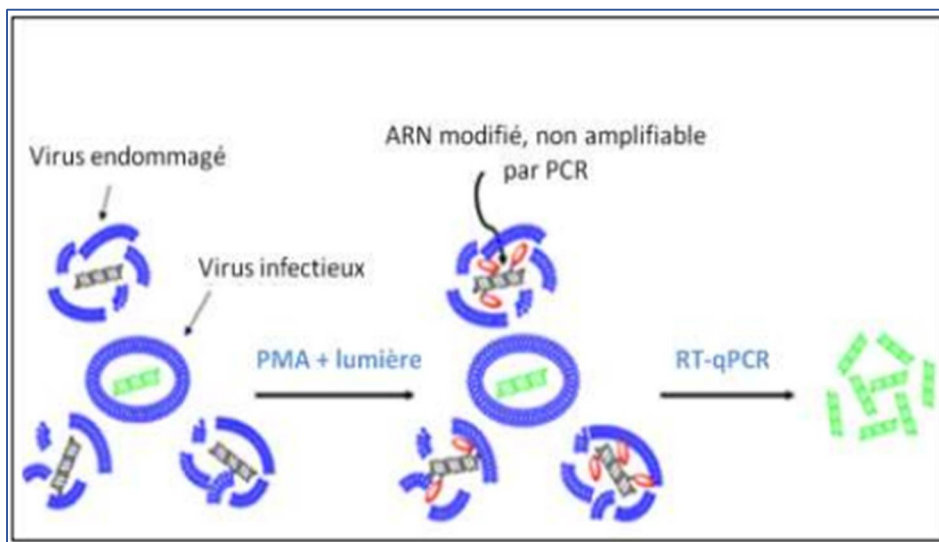
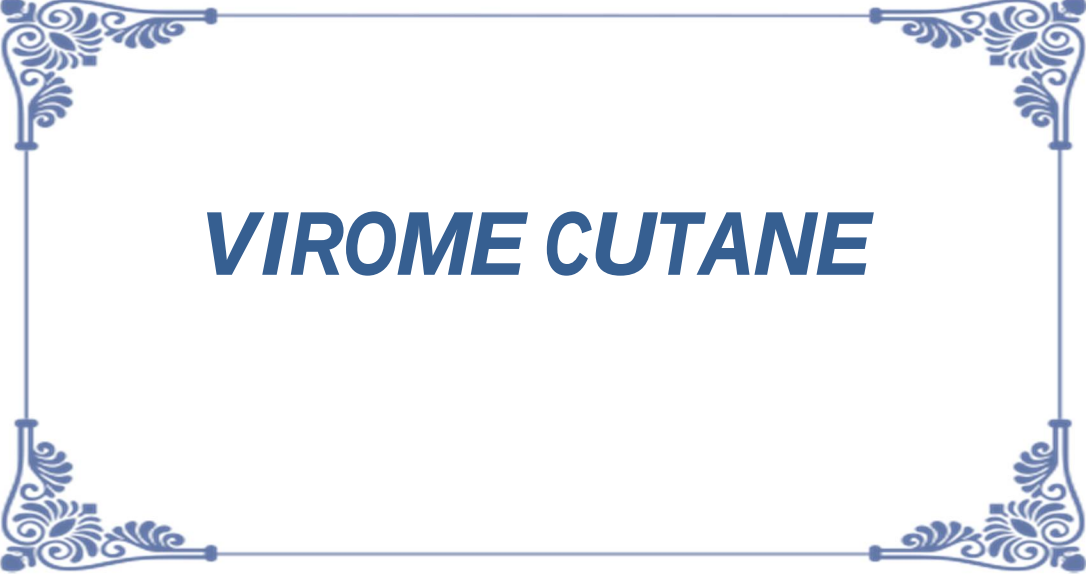


Figure 15 : Mode d'action des agents intercalant EMA ou PMA [157].

5.2.3. Techniques immunologiques

Les virus sont constitués d'une capside protéique pouvant faire l'objet d'une reconnaissance immune par des anticorps spécifiques. Les techniques immunologiques s'intéressent à l'intégrité de la capside en termes de fonctions antigéniques. L'hypothèse sur laquelle repose ces méthodes est qu'un virus inactivé va perdre les propriétés antigéniques de sa capside. Plusieurs types d'anticorps peuvent être utilisés pour la détection des antigènes viraux, il peut s'agir soit d'anticorps polyclonaux d'origine humaine produits à l'occasion d'une infection naturelle, soit dans le cas le plus fréquent d'anticorps monoclonaux d'origine animale obtenus par immunisation expérimentale. De plus en plus, ce sont des anticorps monoclonaux qui sont utilisés. Ils sont le plus souvent d'origine murine et leur intérêt réside dans la grande précision de l'épitope reconnu. Ces anticorps peuvent être fixés sur des billes magnétiques pour la séparation immuno-magnétique ou des puits pour l'immunocapture, la détection est ensuite réalisée par RT-PCR. Ces anticorps peuvent également être fixés sur des plaques dans le cas de la méthode ELISA, la détection repose alors sur une réaction colorée.



VIROME CUTANE

IV. VIROME CUTANE :

1. Structure de la peau :

La peau est le plus large organe du corps et elle peut peser jusqu'à 5kg. C'est la première ligne de défense vis-à-vis de l'environnement externe et ce qu'il représente comme défis physiques, chimiques et biologiques. Elle est constituée de 3 couches cellulaires bien distinctes et ayant des fonctions bien déterminées (*Figure 16*)[161]. L'épiderme est la couche superficielle, suivie du derme qui est la couche intermédiaire et enfin l'hypoderme qui constitue la couche profonde[162].

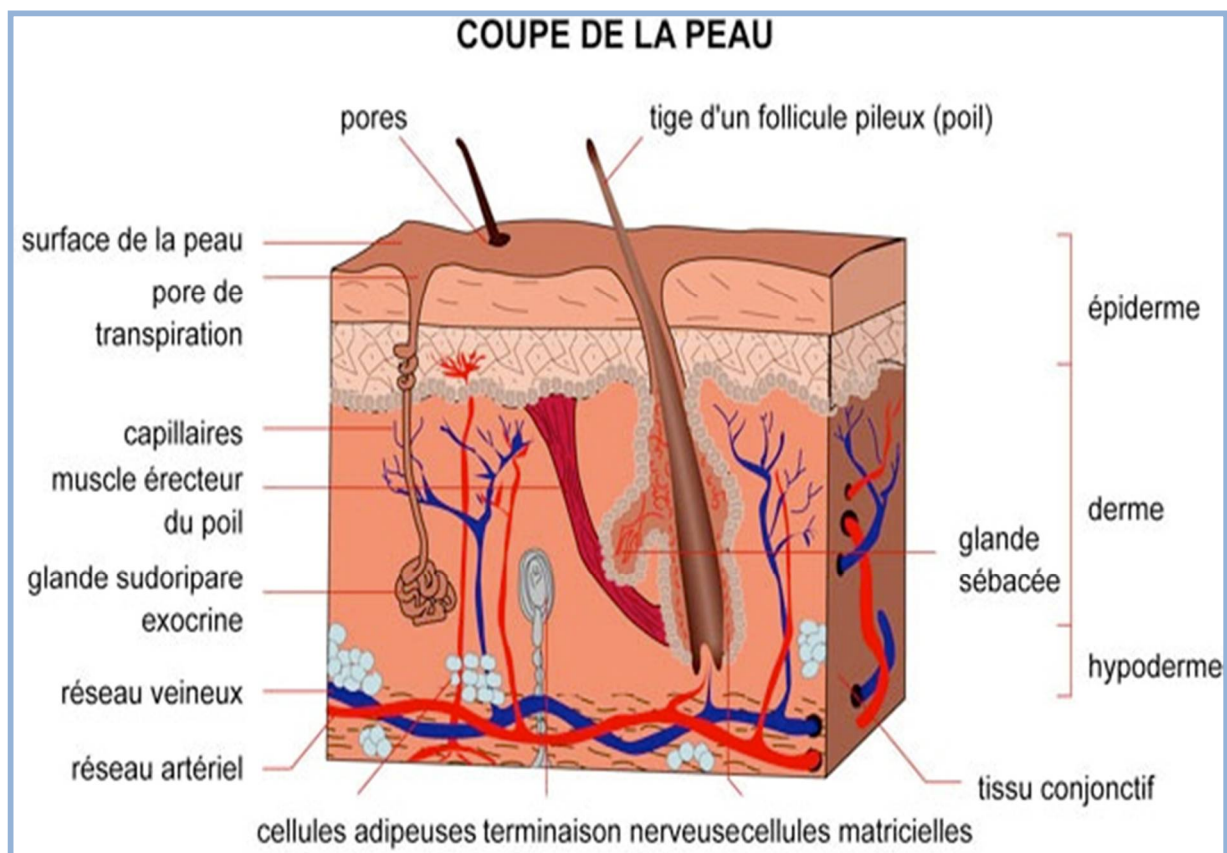


Figure 16: coupe histologique de la peau [163].

1.1. Epiderme :

L'épiderme est un épithélium pavimenteux pluristratifié kératinisé et pigmenté (*Figure 17*). C'est la couche cellulaire la plus superficielle de la peau. Son épaisseur varie en fonction de sa localisation, de 50µm au niveau des paupières jusqu'à 1mm dans les régions palmoplantaires[164].

L'épiderme se divise lui-même en 4 couches superposées de la surface vers la profondeur :

- La couche cornée (stratum corneum) la plus superficielle, composée de cornéocytes qui sont des kératinocytes différenciés
- La couche granuleuse (stratum granulosum) composée de kératinocytes riches en grains de Kératohyaline
- La couche épineuse (stratum spinosum) ou corps muqueux de Malpighi, composée de plusieurs assises de kératinocytes s'aplatissant peu à peu vers la surface
- La couche basale (stratum basale) qui repose sur la jonction dermo-épidermique, la plus profonde de l'épiderme, composée de cellules souches kératinocytaires.

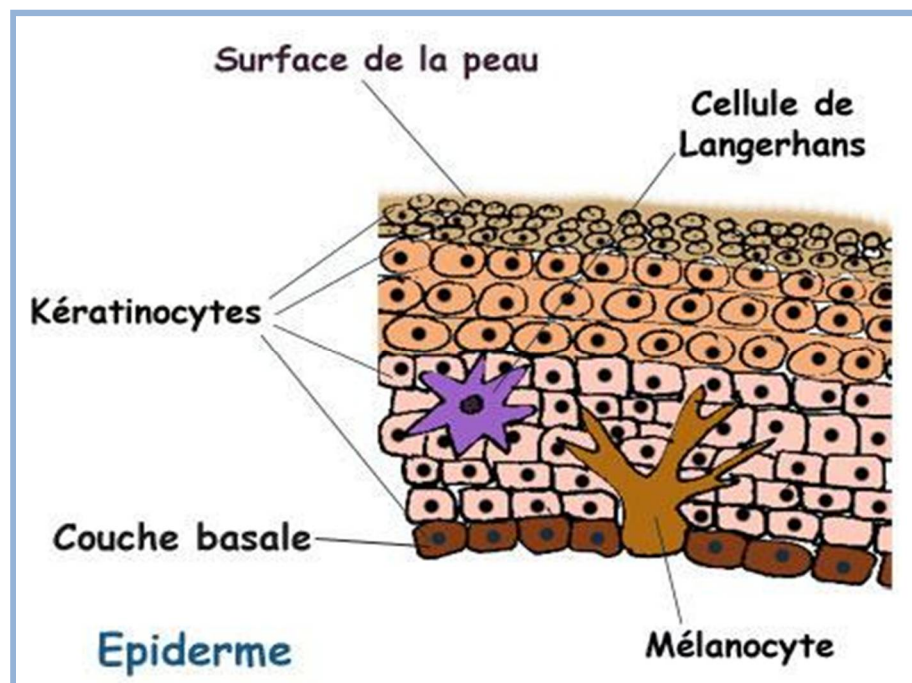


Figure 17: constitution de l'épiderme [163].

➤ Différents types cellulaires de l'épiderme :

L'épiderme est constitué de plusieurs types cellulaires répartis différemment selon les couches cellulaires. Dans la couche basale sont présentes les cellules souches qui permettent la division cellulaire et le renouvellement permanent de l'épiderme. Elles se divisent d'une part en cellule souche et d'autre part en kératinocytes qui vont se différencier tout au long de leur progression dans l'épiderme. Des mélanocytes s'intercalent entre ces cellules basales et produisent la mélanine par le signal des rayons UV. C'est ce pigment qui donne une couleur plus ou moins brune à la peau. Au niveau de la couche épineuse les kératinocytes sont présents sous forme pavimenteuse et sur 3 à 6 couches. Dans la couche granuleuse les kératinocytes sont de plus en plus aplatis vers la couche cornée. Ils sont riches en grains de kératohyaline qui vont ensuite constituer le ciment lipidique intercellulaire de la couche cornée ainsi que les différents constituants de la paroi des cornéocytes qui sont les cellules de la couche cornée. Ces cornéocytes sont les kératinocytes sous leur forme terminale. Ils ne contiennent plus d'organites ni de noyaux, ce sont des cellules mortes. Celles-ci vont desquamer et permettre le renouvellement de cette couche superficielle de la peau. D'autres types cellulaires sont présents tels que les cellules de Langherans qui sont les cellules immunitaires de l'épiderme ou encore les cellules de Merkel qui sont des cellules nerveuses qui ont le rôle de mécanorécepteur[165].

1.2. Derme :

Cette couche intermédiaire est séparée de l'épiderme par la jonction dermo-épidermique qui constitue une barrière physico-chimique. Cette dernière est un élément clé de la cohésion de la peau[166]. Elle relie l'épiderme à la membrane basale sur laquelle viennent s'ancrer à sa face profonde les fibres de collagène du derme superficiel. Le derme est lui-même séparé en deux zones anatomiquement différentes :

- le derme superficiel ou papillaire, contenant le réseau vasculaire superficiel et les terminaisons nerveuses sensibles
- le derme profond ou réticulaire, riche en fibroblastes baignant dans la matrice extra-cellulaire englobant le réseau vasculaire et les annexes cutanées (poils, glandes sudoripares et sébacées)

Le derme est constitué de fibres synthétisées par les fibroblastes : les fibres de collagène, de réticuline et d'élastine qui confèrent à la peau sa souplesse et son élasticité. Certaines cellules de l'immunité telles que les lymphocytes, les mastocytes et les macrophages sont également présentes.

1.3. Hypoderme :

L'hypoderme est la couche la plus profonde de la peau. Elle contient les adipocytes qui constituent les réserves énergétiques du corps et qui séparent le derme profond des fascias musculaires. Cette couche permet de donner de l'élasticité à la peau et d'isoler thermiquement et physiquement le corps humain de l'environnement extérieur. Elle protège des coups et chocs mécaniques et permet la thermorégulation du corps[166].

2. Fonctions de la peau :

Ces différentes structures permettent à la peau d'assumer de nombreuses fonctions. Cet épithélium souple et résistant a une fonction protectrice essentielle au maintien de l'intégrité corporelle et à la survie de l'être humain. Elle permet :

- la protection physique et mécanique contre les chocs, la chaleur, le froid, les agents biologiques et chimiques
- la photoprotection contre les UV
- la thermorégulation
- la perception sensorielle : douleur, chaud, froid
- la synthèse de vitamine D

En effet, cette protection se fait notamment par la présence de plusieurs couches constituant la peau et la présence de fibres particulières d'élastine et de collagène qui permettent la résistance et la souplesse de la peau. La synthèse de mélanine effectuée par les mélanocytes est la réaction vis à vis de l'exposition au soleil et aux UV. Cela permet aux cellules de protéger leurs noyaux et éviter des dégradations de l'ADN. C'est cette mélanine qui donne une couleur plus ou moins brune à la peau[164]. La thermorégulation s'effectue grâce aux capillaires sanguins présents à la surface de la peau et permettent à la chaleur de s'échapper

ou d'être conservée et aident à maintenir la température corporelle constante. Cette thermorégulation est aussi effective par la transpiration cutanée et l'évacuation d'eau à la surface de la peau. Cette perte d'eau est d'ailleurs régulée et un certain nombre de facteurs interviennent dans ce processus complexe. Ce processus est associé à la fonction barrière de la peau.

Les mécanorécepteurs présents dans les couches de la peau permettent la perception sensorielle de stimuli douloureux, de ressentir la chaleur ou le froid et d'avoir une sensibilité. Ils permettent le toucher. La synthèse de Vitamine D est activée par l'exposition au soleil et aux UV et permet le bon renouvellement de l'épiderme, elle intervient aussi dans l'homéostasie phospho-calcique.

➤ **Fonction immunitaire de la peau :**

L'épiderme est en contact permanent avec les molécules de l'environnement et les agents infectieux. En effet, il se situe à l'interface entre le corps humain et le milieu extérieur. Il doit donc être capable de se défendre contre des agressions potentielles[164, 167].

Toutes les cellules cutanées ont un rôle dans l'immunité. Les kératinocytes et les cornéocytes forment par leur union grâce aux desmosomes, hémidesmosomes et cornéodesmosome une barrière physique solide. Ces mêmes kératinocytes sont capables de produire des peptides antimicrobiens, les défensines, mais sont aussi en mesure d'initier la réponse inflammatoire en cas de traumatisme physique ou chimique en produisant des facteurs solubles clés de l'immunité: les cytokines et les chimiokines. La présence de cellules dendritiques forme un réseau de sentinelles immunologiques aux mailles très serrées dans l'épiderme, ces cellules sont aussi appelées cellules de Langerhans et permettent d'être au premier plan à l'interface de l'immunité innée et acquise. Ils activent les Lymphocytes et le recrutement des leucocytes qui vont être des acteurs majeurs dans la lutte contre le pathogène (*Figure 17*) [165, 168].

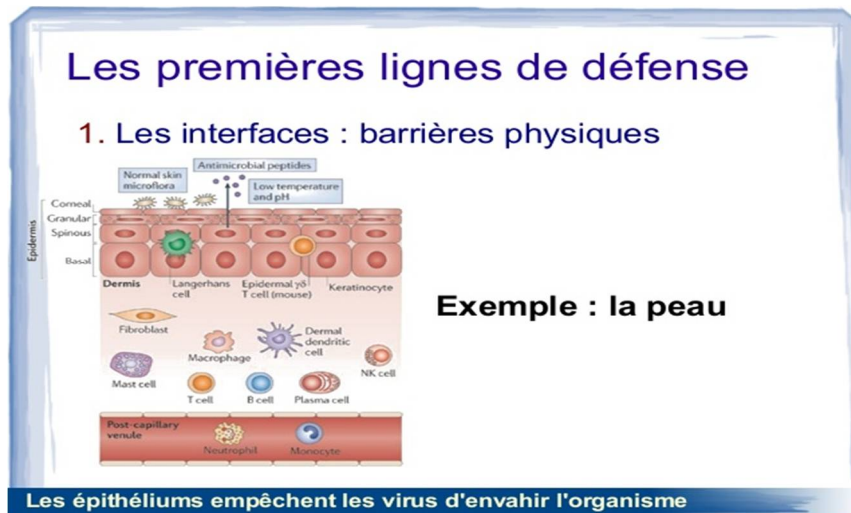


Figure 18: La fonction immunitaire de la peau [169].

La peau n'est pas identique en tout point du corps. En effet, il existe des zones plus ou moins humides, plus ou moins dotées de poils qui ne présentent pas les mêmes caractéristiques. Les glandes y sont réparties de façon différente et ces variations ont une incidence sur la présence des microorganismes à la surface de notre corps. Ces microorganismes résidents forment le «microbiote cutané » et celui-ci participe à la fonction immunitaire que représente la barrière cutanée[168].



Figure 19 : Le microbiote cutané, un second génome [170].

3. Les différents viromes cutané :

Les téguments humains comprennent la peau, les cheveux et les ongles, et jouent un rôle majeur en tant que barrière protégeant le corps humain de l'environnement extérieur. Ils représentent également un écosystème complexe abritant diverses espèces bactériennes, fongiques et virales. Les données de séquençage à haut débit sur la flore virale de la peau commencent à peine à être générées. En utilisant la technologie Illumina, Foulongne et Al.[171] ont détecté une grande diversité d'espèces virales procaryotes et eucaryotes dans des extraits d'ADN de tampons cutanés sains. Les plus abondants étaient les virus à ADN eucaryotes, tels que les virus à ADNs_b de la famille Circoviridae ainsi que les virus à ADNs_b des familles Polyomaviridae et Papillomaviridae. Des membres de Circoviridae (genre Gyrovirus) ont déjà été signalés dans la peau humaine de 4% des personnes en bonne santé[172]. Sauvage et al.[172] ont identifié un nouveau virus, le Gyrovirus humain, dans un échantillon de peau prélevée sur un donneur apparemment sain. La gamme d'hôtes et le cycle d'infection du Gyrovirus humain restent inconnus. D'autres virus à ADNs_b de la famille des Parvoviridae ont également été trouvés dans la peau humaine non malade. Bien qu'initialement signalé comme l'agent étiologique de l'érythème infectieux, le Parvovirus B19 est généralement hébergé dans une peau humaine apparemment saine. Bonvicini et Al.[173] ont constaté que la prévalence de B19 était de 25% dans les biopsies cutanées apparemment saines. Le groupe a constaté que les jeunes sujets avaient un taux de virémie B19 significativement plus élevé que les adultes, ce qui suggère que la persistance virale à long terme pourrait être le résultat courant après une infection primaire.

Les polyomavirus sont également des virus cutanés courants. Ils ont un génome d'ADN double brin circulaire d'environ 5 000 pb entouré d'une capside icosaédrique non enveloppée. Les polyomavirus ont été décrits pour la première fois en 1953 chez la souris, mais depuis lors, ces virus ont été détectés chez d'autres espèces de vertébrés, y compris les humains. Chez l'homme, un nouveau polyomavirus, le polyomavirus à cellules de Merkel (MCPyV), a été récemment identifié [101, 174]. La présence de MCPyV dans la peau humaine a été associée à une forme agressive de cancer de la peau, le carcinome à cellules de Merkel (MCC). Les infections à MCPyV se retrouvent dans 80% des MCC. Cependant, le MCPyV et deux

nouveaux polyomavirus identifiés, HPyV6 et HPyV7, sont également fréquemment éliminés de la peau humaine apparemment saine[171, 175]. Dans le cas du MCC, l'accumulation de mutations délétères dans le génome du MCPyV, y compris le gène de l'antigène viral T, rend le virus non infectieux. Ainsi, le rôle oncogène du MCPyV ne reflète pas nécessairement son mode de vie mais plutôt la conséquence de mutations virales délétères.

D'autres virus à ADNdb associés au développement néoplasique ont également été identifiés sur une peau saine. La détection des α et β -HPV ainsi que de l'herpèsvirus humain 7 (HHV) a été récemment signalée dans les biopsies cutanées [176, 177]. Le HHV7 a été initialement isolé des lymphocytes T CD4 + obtenus à partir des lymphocytes du sang périphérique d'un individu apparemment en bonne santé[178] et a ensuite été associé à des lymphomes cutanés primaires à cellules T (CTCL). Cependant, la faible prévalence du HHV7 dans le CTCL ainsi que sa présence dans les biopsies cutanées saines suggèrent que le HHV7 n'est peut-être pas la principale cause du CTCL [177, 179].

Les virus infectant les bactéries sont également fréquemment trouvés dans la peau humaine et jouent un rôle important dans le contrôle de la population bactérienne. En utilisant la métagénomique virale, les virus appartenant aux familles Myoviridae, Siphoviridae, Microviridae, Podoviridae et Inoviridae ont été identifiés et les virus des familles Siphoviridae et Microviridae étaient les plus abondants. Un genre de phage commun présent dans une peau humaine saine était constitué de bactériophages infectant *Propionibacterium acnés* (famille des Siphoviridae). La bactérie *P. acnés* représente un membre dominant de la microflore cutanée et a également été impliquée dans la pathogenèse de l'acné. Plusieurs bactériophages de *P. acnés* isolés des follicules sébacés de donneurs sains ont été récemment caractérisés[180]. Ces phages ont montré une variabilité génétique réduite avec une large gamme de souches bactériennes infectieuses, suggérant l'existence de contraintes évolutives qui préservent l'homogénéité de la population de phages.

Tableau VI: Les différentes virome cutané [104].

Le génome	Famille viral	Exemple d'espèce
ADN	<i>Anelloviridae</i>	TTV
	<i>Circoviridae</i>	Gyrovirus humain
	<i>Herpesviridae</i>	HHV7
	<i>Papillomaviridae</i>	β et γ papillomavirus
	<i>Parvoviridae</i>	Parvovirus B19
	<i>Polyomaviridae</i>	MCPyV
	<i>Poxviridae</i>	Vaccinia virus

4. Rôle des viromes cutané dans la symbiose et la dysbiose cutané :

4.1. Bactériophages :

Les bactériophages (également dénommés phages) sont des virus qui infectent spécifiquement les bactéries. Ils ont été décrits pour la première fois par un chercheur anglais, Frederick Twort, en 1915. Deux ans après et de manière indépendante, Felix d'Hérelle, un chercheur Franco-Canadien fit également la découverte des bactériophages. Il envisagea immédiatement leur utilisation pour éliminer des bactéries pathogènes et traiter des infections. Il est ainsi considéré comme le précurseur de la phagothérapie (la thérapie par les phages). Puisque ces virus sont capables de tuer une espèce de bactérie, pourquoi ne pas les utiliser pour éliminer une bactérie pathogène ? C'est la base de la phagothérapie qui est utilisée actuellement dans de nombreux pays de l'Est. En Europe de l'Ouest des recherches ont récemment démarré afin de valider cette thérapie selon les normes de nos instances de santé publique.

S'il existe différentes formes de bactériophages, la structure commune est la même [181]. Elle comporte au minimum : le matériel génétique, en général contenu dans une capsid (ou capsule), un dispositif d'arrimage à la bactérie cible et un dispositif d'injection du matériel génétique dans la bactérie (*Figure 20*).

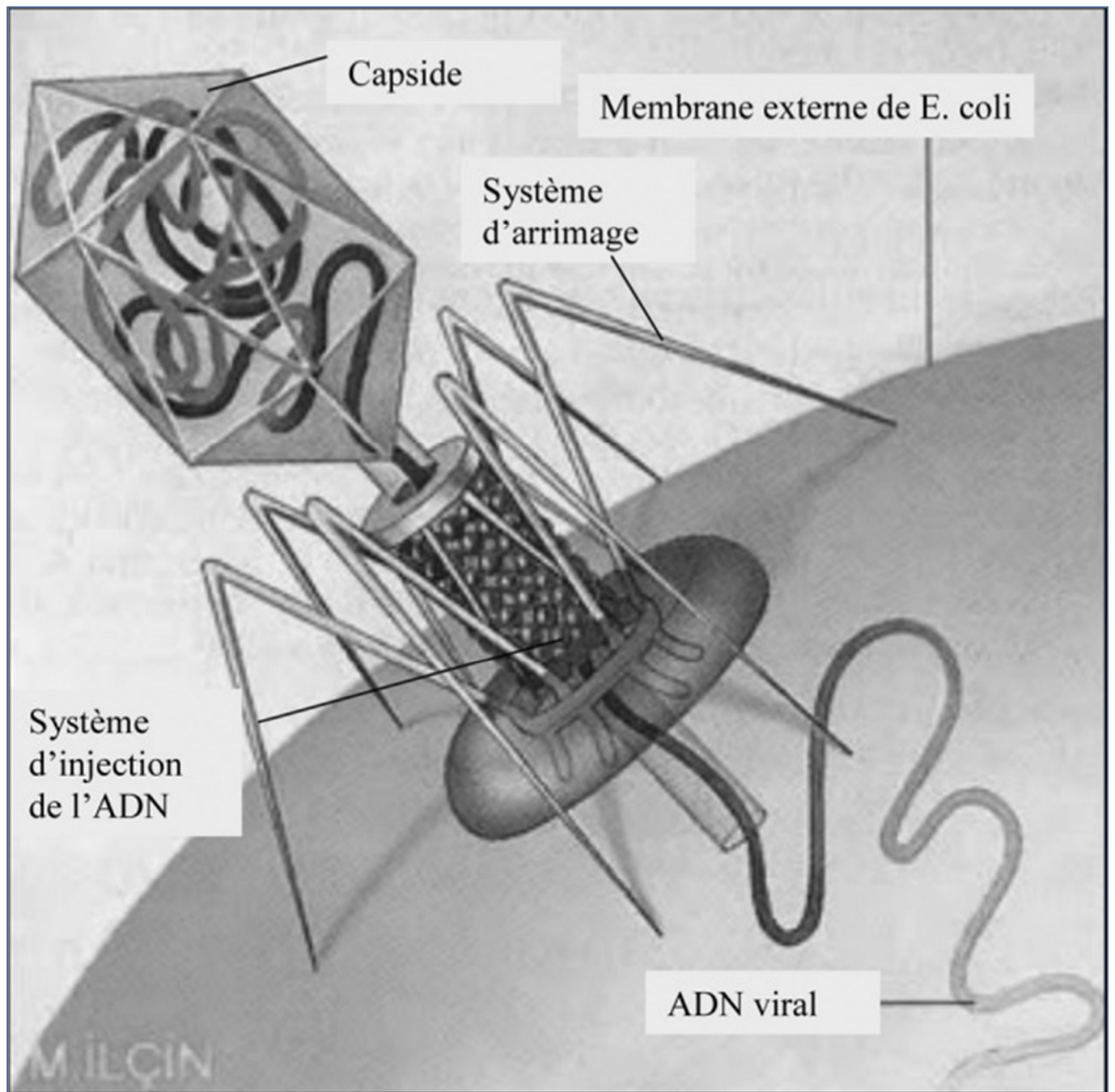


Figure 20: Structure du bactériophage T4, spécifique de la bactérie *Escherichia coli* [182].

4.1.1. Classifications

L'organisme responsable de la nomenclature et de la taxonomie des virus s'appelle l'International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). On dénombre 21 morphologies différentes chez les virus bactériens actuellement reconnus par l'ICTV. En 2000, plus de 5 000 bactériophages différents avaient été observés et décrits. Plus de 95 % d'entre eux possédaient une queue impliquée dans l'entrée de l'ADN du phage dans la cellule bactérienne (famille des Caudovirales). La morphologie de la queue permet de subdiviser cette large famille en 3 groupes :

Les Siphoviridae, caractérisés par une longue queue non contractile, forment la plus grande famille (60 % des virus caudés). Exemple : T5 ;

Les Myoviridae ont de longues queues contractiles, composées d'un tube extérieur qui se contracte autour du tube central rigide lorsque le virus se trouve à la surface de sa bactérie hôte. Le tube rigide perce alors la paroi bactérienne et crée un passage pour l'ADN phagique. Exemple : T4 ;

Les Podoviridae ont de petites queues non contractiles, ils intègrent dans leur capsid des protéines qui servent à emballer l'ADN dans la capsid lors de la formation du virion et qui sont éjectées dans la paroi de l'hôte avant l'éjection de l'ADN. Exemples : T7, P22.

4.1.2. Bactériophages et lyse bactérienne :

Le cycle lytique comporte différentes phases [183]

1. Arrimage, c'est-à-dire fixation du phage sur la bactérie grâce à des récepteurs spécifiques au phage et à l'espèce bactérienne à laquelle il s'attaque.
2. Perforation de la paroi et de la membrane bactériennes à l'aide d'enzymes contenus dans le phage
3. Injection de l'ADN du phage dans le cytoplasme bactérien, le plus souvent à l'aide des molécules contractiles du fourreau, qui se comporte ainsi comme une seringue.
4. Production avec fragmentation de l'ADN bactérien et utilisation de celui-ci pour synthétiser les éléments constitutifs des futurs phages.

5. Maturation et assemblage des différents éléments produits.
6. Éclatement de la bactérie et libération des phages dans le milieu. Cette opération conduit à la mort bactérienne et à la production de 50 à 100 clones du phage original pour chaque cycle lytique. Le cycle lytique produit ainsi un phénomène d'amplification considérable puisque pour une bactérie attaquée, il y a plus de 50 phages produits. La production totale de phages est, par ailleurs, d'autant plus importante que le nombre de bactéries (inoculum) est élevé.

Le cycle lytique se déroule habituellement en moins de 30 minutes alors que le processus de division bactérienne requiert environ 1 heure. La destruction des populations bactériennes (bactéricidie) est ainsi plus rapide que leurs capacités de renouvellement. Par ailleurs chaque phage est spécifique d'une espèce bactérienne (son système d'arrimage est spécifique, son ADN est probablement lui aussi adapté à l'ADN bactérien qu'il va fragmenter). En revanche, il peut s'attaquer à une ou plusieurs souches dans la même espèce. Cette spécificité d'espèce interdit aux phages de modifier les autres espèces présentes dans le milieu.

4.1.3. Place des phages dans la nature

Les bactériophages, bien que méconnus, représentent la biomasse la plus importante de la planète. Considérant qu'il y en aurait dix à cent fois plus que de bactéries, leur abondance est évaluée à 10^{30} - 10^{32} [184]. On dénombre en moyenne 10^7 phages par ml dans les milieux liquides et jusqu'à 10^9 dans les sédiments. Leur importance est donc considérable. Ils seraient apparus sur terre avec les premières bactéries. Leur ancienneté serait ainsi estimée à plusieurs milliards d'années. Ils sont de ce fait soumis à l'influence de l'évolution depuis des temps immémoriaux et ont perduré depuis lors, en dépit des phénomènes cataclysmiques qui ont menacé l'existence de la vie sur notre planète. Pour toutes ces raisons, on peut considérer que les bactériophages sont parfaitement fonctionnels, et étroitement adaptés aux milieux naturels qui les hébergent. Les phages représentent la forme de vie la plus variée sur terre. Pour chaque bactérie connue, il existe en effet, au moins un phage identifié (en moyenne 10 à 100). On trouve des bactériophages dans tous les écosystèmes, y compris dans des milieux aussi hostiles que les déserts[185] et même dans la neige vierge[182]. L'espèce humaine héberge aussi de nombreux phages : peau, muqueuses, et surtout tube digestif, dans lequel on a

identifié plus de 100 phages différents. Les bactériophages sont les acteurs de nombreux écosystèmes et, bien que leur importance soit considérable, leur rôle est encore mal connu (l'écologie microbienne est une discipline qui est apparue il y a moins de 20 ans). On sait cependant que les phages lytiques sont directement responsables d'au moins 50% de la mortalité bactérienne journalière en l'absence d'autres prédateurs. Ils contribuent ainsi probablement au renouvellement des populations bactériennes et à leur régulation. Ils contribueraient aussi à la mobilisation de substrats issus de la destruction des bactéries : ils ont donc aussi un rôle à jouer dans le cycle du carbone. Les phages tempérés, quant à eux, contribuent aux échanges de matériel génétique entre bactéries ; ils joueraient ainsi un rôle dans leur évolution. Pour comprendre le rôle que peuvent avoir les bactériophages au sein des milieux naturels, il faut s'intéresser aux travaux de Faruque sur le choléra[186, 187] (*Figure 21*). Celui-ci montre que l'apparition et l'arrêt d'une épidémie de choléra correspondent à une modification de l'équilibre entre populations bactériennes (*Vibrio cholerae*) et populations de phages spécifiques. Tout se passe comme si la faible quantité de bactériophages au sein des eaux provoquait une explosion démographique chez *Vibrio cholerae* au point que les populations bactériennes dépassent le seuil infectant, permettant à l'épidémie de se déclencher. De la même manière, il semble que ce soit l'accroissement des populations de bactériophages spécifiques qui réduise les populations bactériennes faisant ainsi décroître puis s'éteindre l'épidémie. Ces constatations tendent à confirmer le rôle du bactériophage dans la régulation des populations bactériennes au sein des milieux naturels.

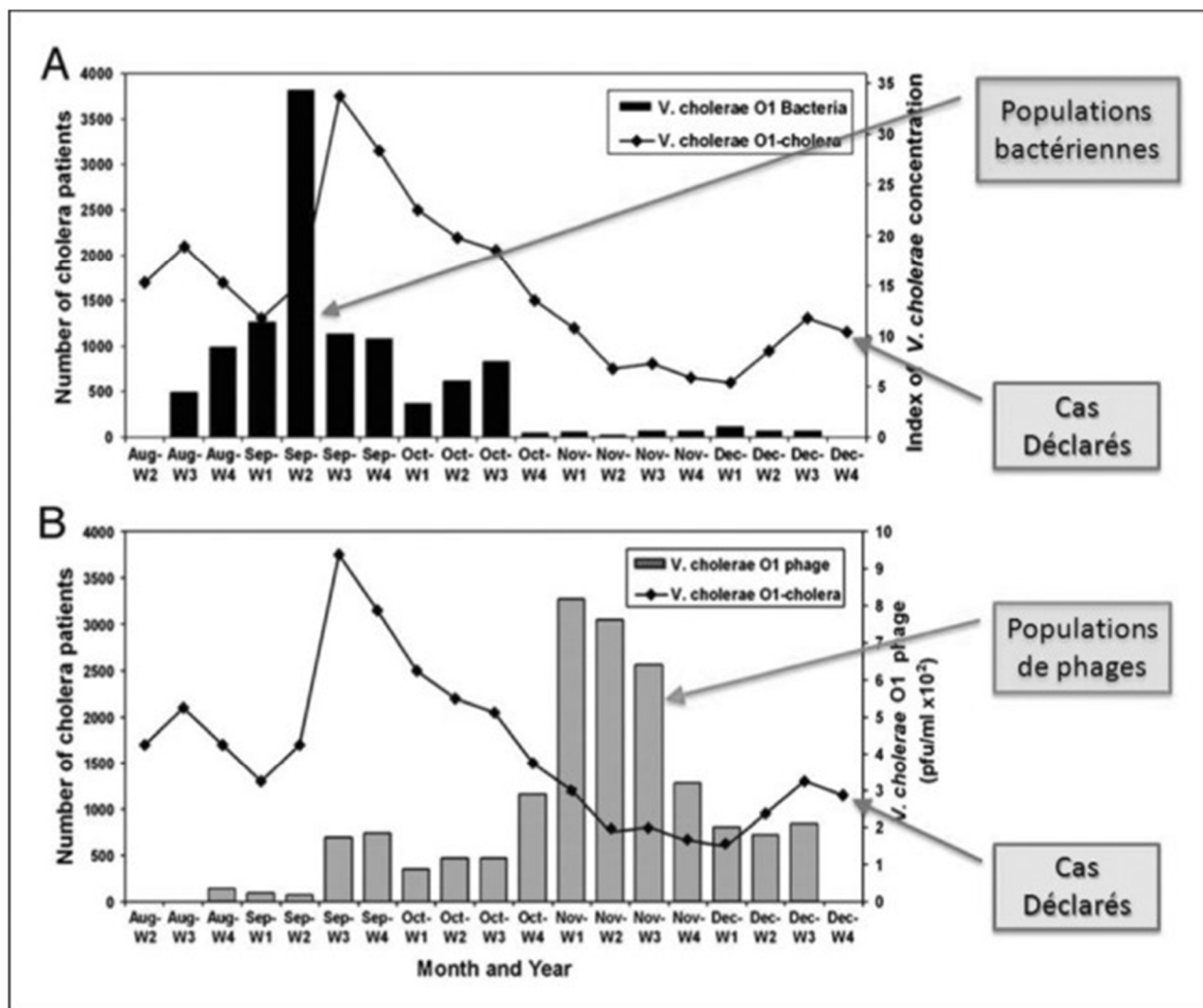


Figure 21: Relations phages – bactéries : cas déclarés au cours d’une épidémie de choléra [182].

Les interactions-hôtes bactéries et leur co-évolution laissent apparaître la possibilité de résistances des bactéries à l'action des bactériophages et laissent entrevoir une possible inefficacité des phages sur les bactéries. On a pu montrer qu'il était assez facile de produire in-vitro des bactéries résistantes à un phage. En revanche, il est surprenant de constater que ce n'est pas le cas dans la nature[183]. Ce mécanisme n'est pas encore compris mais il est probable que bactériophages et bactéries hôtes subissent en permanence des mutations qui rendent les résistances labiles. De ce fait, si les bactéries peuvent facilement devenir résistantes aux phages, ceux-ci peuvent à leur tour, par mutation, recouvrer l'efficacité vis-à-vis de leur bactérie cible.

Que deviennent les phages après disparition de leurs bactéries hôtes ? D'Hérelle avait déjà montré que les phages sont très résistants dans la nature et qu'ils tolèrent des conditions physico-chimiques bien plus difficiles que celles supportées par les bactéries, probablement équivalentes à celles des spores bactériennes[183, 188]. Il est donc probable qu'ils peuvent survivre dans les milieux naturels sans présence de leur bactérie-hôte, mais leur survie doit avoir des limites, pour l'instant inconnues.

4.1.4. Utilisation des bactériophages à des fins thérapeutiques (phagothérapie)

L'utilisation thérapeutique des bactériophages présente des avantages et des limites. Compte tenu de la rapidité de leur multiplication et du nombre de clones issus de chaque cycle lytique, il est logique d'attendre de la phagothérapie une bactéricidie intense et rapide. Celle-ci est plus rapide que celle obtenue par les antibiotiques. Elle sera d'autant plus importante que les populations bactériennes sont élevées, à la différence des antibiotiques. Du fait de la spécificité des phages pour une espèce bactérienne donnée, la pression de sélection est sans doute réduite et leur impact sur les écosystèmes sera, en principe, limité. Par ailleurs, la résistance bactérienne aux phages est connue comme rare in vivo et surtout particulièrement labile. L'efficacité du produit à usage thérapeutique est ainsi espérée comme stable dans le temps. Dans la mesure où notre organisme héberge des phages, il n'y a pas de raison pour que la tolérance des solutions de phages à usage thérapeutique soit mauvaise, et l'expérience de plus de 80 ans d'utilisation en Géorgie nous renforce dans cette conviction[182].

Tableau VII: Caractéristiques respectives de la phagothérapie et de l'antibiothérapie [182].

Bactériophages	Antibiotiques
<i>Très spécifiques</i> (1 seule espèce bactérienne)	<i>Non spécifiques</i> (y compris action sur la flore commensale)
Procédé industriel <i>Rapide et peu coûteux</i>	Développement industriel <i>Long et très coûteux</i>
Bactérie cible <i>Connue ou supposée</i>	Bactérie cible <i>Possiblement inconnue</i>
<i>Pas d'effets secondaires</i>	<i>Effets secondaires multiples</i>
<i>Limites</i> Bactérie intracellulaires Infections parenchymateuses	<i>Limites</i> Effets secondaires

Les antibiotiques sont irremplaçables dans certaines situations (infections à germes intracellulaires / infections parenchymateuses). Les phages semblent indispensables dans d'autres situations (infections à bactéries multirésistantes aux antibiotiques). De plus, il y aurait avantage à utiliser phages et antibiotiques concomitamment, car le bactériophage réduit l'inoculum bactérien ce qui permet à l'antibiotique d'agir plus efficacement et probablement avec une pression de sélection réduite (moindre probabilité d'apparition de résistances puisque l'inoculum bactérien est plus faible). De plus, l'utilisation des bactériophages va s'accompagner d'un moindre recours aux antibiotiques. Dans la mesure où c'est précisément l'utilisation des antibiotiques qui fait le lit des résistances bactériennes, l'utilisation de la phagothérapie doit permettre de réduire les résistances bactériennes aux antibiotiques. On le voit, il y a un bénéfice à utiliser antibiotiques et bactériophages non seulement pour leurs effets synergiques mais aussi parce que tant les antibiotiques que les bactériophages sont irremplaçables dans certaines situations. Antibiotiques et bactériophages ne sont donc pas concurrents mais bien complémentaires et la phagothérapie doit être envisagée comme une arme supplémentaire dans l'arsenal de la lutte contre les infections bactériennes [182].

4.2. Papillomaviridae

Les papillomavirus (PV) appartiennent à la famille des Papillomaviridae, large famille laquelle englobe des virus qui infectent les épithéliums de la peau et des muqueuses de l'homme et de nombreuses espèces animales (mammifères, oiseaux, reptiles) [189], dont certaines sont utilisées comme modèle d'étude à l'instar du lapin d'Amérique ou Cottontail Cabbit. L'évolution du sous-groupe des HPV fait l'objet de nombreuses études, tant sur un plan phylogénétique que fonctionnel, qui concluent à leur origine très ancienne [190, 191]. Ces virus sont apparus il y a plus de 350 millions d'années et ont co-évolué avec leurs hôtes vertébrés dont l'espèce humaine. Les HPV font partie intégrante de l'environnement microbiologique de l'Homme. Les HPV cutanés sont décrits comme des virus commensaux ubiquitaires de l'Homme [192]. Dans certaines conditions, ces virus commensaux peuvent développer un potentiel pathogène qui se manifeste de la simple lésion bénigne à type de verrue jusqu'à des lésions malignes pouvant évoluer en cancer [193].

On dénombre actuellement plus de 320 PV dont la séquence génomique est disponible.

4.2.1. Classification

Une classification phylogénétique de ces virus a été fondée sur l'homologie de la séquence du gène L1 codant la protéine majeure de capsid, l'un des deux gènes les plus conservés (avec le gène E1) au cours de l'évolution des PV [194, 195]. Un génotype est considéré comme nouveau lorsque la séquence nucléotidique du gène L1 présente au moins 10% de différence avec un autre PV [195]. On dénombre à ce jour 38 genres de PV, les virus étant regroupés au sein de chaque genre sur la base d'une homologie de séquence des gènes L1 d'au moins 60% [195]. Les HPV sont répartis en 5 genres alpha, bêta, gamma, mu et nu (*Figure 22*). Les genres mu et nu sont largement minoritaires puisqu'ils ne comptent que 4 représentants (mu-HPV1, 63, 204 et nu-41) [196]. Enfin, les genres alpha, bêta et gamma sont divisés en différentes espèces présentant 60 à 70 % d'homologie de séquence nucléotidique [197]. On dénombre treize espèces alpha, cinq espèces bêta, onze espèces gamma, deux espèces mu et une espèce nu.

La mise en œuvre ces dernières années de méthodes très sensibles de détection a permis à partir de prélèvements cutanés, la découverte d'un grand nombre de nouveaux génotypes HPV, appartenant majoritairement aux genres bêta et gamma [194]. Notre connaissance de ce virome et le répertoire des HPV référencés sont ainsi en constante évolution [189].

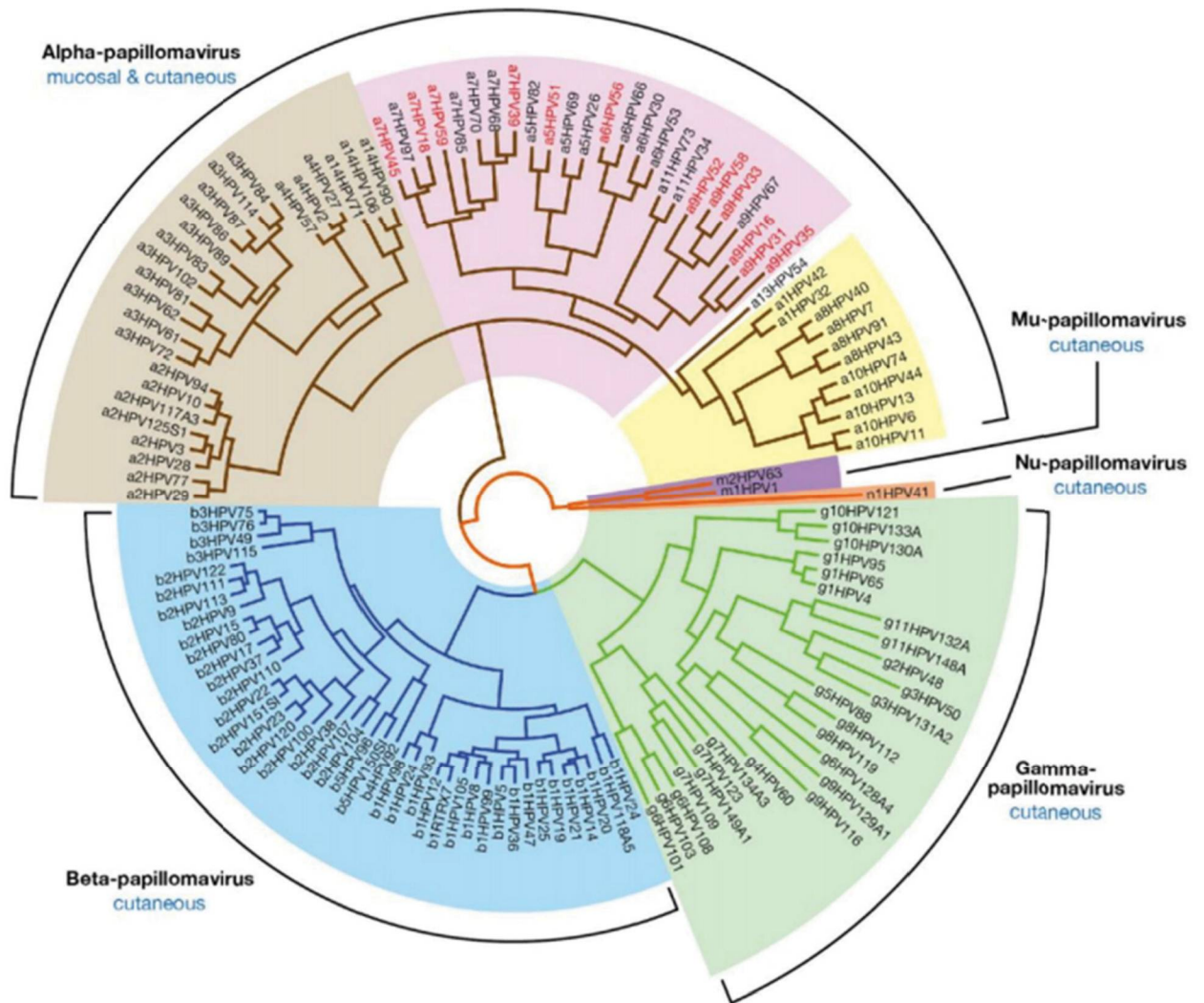


Figure 22: Arbre phylogénétique des HPV [193].

Les HPV sont classés en 5 genres ; les genres alpha et bêta-gamma représentent les genres les plus importants. Les HPV appartenant au genre alpha sont souvent classés selon la nature des épithéliums qu'ils infectent et le risque oncogène qu'ils représentent : en gris les alpha-HPV cutanés à bas-risque oncogène, en jaune les alpha-HPV muqueux à bas-risque oncogène et en rose les alpha-HPV muqueux à haut-risque oncogène.

4.2.2. Papillomavirus humain et virome cutané

Des analyses NGS du virome HPV cutané ont mis en évidence de nombreux génotypes, appartenant principalement aux genres bêta et gamma, ainsi que des séquences putatives d'HPV à ce jour encore non classifiés [198, 199]. Virus ubiquitaires, les HPV cutanés sont probablement transmis précocement dans l'enfance via les contacts intrafamiliaux [200, 201]. Des études récentes de métagénomique ont montré une grande variabilité interindividuelle du virome de la peau, suggérant l'existence d'un virome propre à chaque individu [171, 202]. La distribution ou l'expression des HPV varient en fonction des sites anatomiques [203]. En effet, l'analyse de prélèvements cutanés montre que les séquences HPV étaient très abondantes au niveau de la paume de la main, du front, du sillon rétro-auriculaire et de l'occiput. Ces variations pourraient résulter d'une différence d'exposition à des agents physiques et biologiques tels que les UV, la température, l'humidité ou la production de sébum [198, 199]. Il semblerait la composition du virome HPV soit d'abord intrinsèque à chaque individu puis soumise aux paramètres propres à chaque site anatomique [204]. Des interactions interindividuelles proches, comme les interactions intrafamiliales semblent influencer aussi sur la composition du virome HPV d'un individu [205]. De plus, les génotypes HPV pourraient être distribués en fonction de la provenance géographique des individus [206]. Le rôle biologique du virome HPV présent à la surface de la peau de tout individu n'est pas déterminé à ce jour. S'agit-il d'une symbiose mutualiste entre les HPV-et son hôte ; ou de commensalisme où seuls les HPV profiteraient de cette interaction sans pour autant nuire à leur hôte ? Ces questions restent encore en suspens.

4.2.3. Réponse de l'hôte aux infections papillomavirus humain

Plusieurs caractéristiques des HPV et de leur cycle naturel font que ces virus le plus souvent asymptomatiques ne seraient pas détectés par le système immunitaire : 1/ le cycle réplcatif des HPV est exclusivement intra-épithélial et sans virémie associée ; 2/ les protéines virales précoces sont très faiblement exprimées au niveau des couches basales ; et les protéines de capsid, malgré le fait qu'elles soient très immunogènes (comme le montre la réponse immune aux pseudovirions utilisés dans les vaccins anti-HPV) sont exprimées uniquement dans les couches supérieures de l'épithélium, à distance des cellules immunitaires contenues dans le derme ; 3/Les HPV sont des virus non lytiques, qui sont formés dans les couches externes de l'épithélium constituées de kératinocytes différenciés et sont éliminés au cours du processus de desquamation naturel de ces couches supérieures.

De plus, les HPV ont développé des stratégies d'interférence avec les réponses de l'hôte qui se situent à la fois au niveau local (épithéliale) et systémique (immunitaire). Les protéines E6 et E7 bloqueraient ainsi la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les kératinocytes, qui pourraient contribuer à la fonction effectrice de cellules de la réponse immune innée (e.g. cellules de Langerhans présentatrices de l'antigène au sein de l'épithélium et recrutement de lymphocytes T et de cellules dendritiques [207-209] au site de l'infection. Elles interagissent respectivement avec les facteurs 1 et 2 régulateurs de l'interféron (IRF-1 et IRF-2), empêchant la transcription de l'IFN- β .^{162,163} La protéine E6 se lie également à la tyrosine kinase 2 (Tyk2) et empêche celle-ci d'interagir avec l' IFN- α responsable de l'activation de la voie JAK-STAT.^{164,165} Enfin les protéines E5 et E7 diminuent l'expression des molécules du CMH à la surface des cellules présentatrices de l'antigène, réduisant ainsi le processus de présentation des antigènes viraux et le recrutement lymphocytaire T [210-213].

Ces caractéristiques associées à l'absence de modèle d'étude du cycle naturel des HPV in vivo, incluant le portage asymptomatique du virus qu'il s'agisse de latence ou de persistance virale, freinent la compréhension des réponses mises en place par l'hôte au niveau épithélial et immunitaire afin de contrôler l'infection mais aussi des stratégies d'échappement du virus. Lorsque la réponse immunitaire échoue à éliminer l'infection à HPV, une infection persistante peut s'installer et conduire à des manifestations cliniques dont le large spectre est développé dans le chapitre suivant.

4.2.4 Manifestations cliniques de l'infection à HPV

Les manifestations pathologiques des infections HPV s'échelonnent de lésions bénignes, telles que les verrues ou les condylomes, à cancéreuses. Les HPV sont ainsi responsables de près de 5 % des cancers humains dont le cancer du col de l'utérus (2ème cancer de la femme par ordre de fréquence à l'échelon mondial) mais aussi de cancers anogénitaux et de l'oropharynx ; ainsi que certains cancers non mélanocytaires de la peau.

4.2.4.1 Verrues vulgaires

Les verrues vulgaires peuvent être isolées ou multiples et de taille variable. Elles surviennent à des localisations diverses, majoritairement au niveau du dos de la main ou des genoux chez les enfants (*Figure 23*). La prévalence des verrues vulgaires s'échelonne de 3,5% [214] chez l'adulte à plus de 30% chez l'enfant. L'incidence augmente chez les patients immunodéprimés (développé dans le chapitre IV.4.b), et les lésions sont plus nombreuses et plus récalcitrantes au traitement. Les génotypes 1, 2, 4, 27 et 57 [215-217] sont les plus prévalents. Le génotype 7 est retrouvé dans les verrues vulgaires chez les individus dont les mains sont chroniquement exposées à l'humidité et au froid [218].



Figure 23 : Verrue vulgaire, aspect macroscopique [219].

4.2.4.2. Verrues plantaires

Les verrues plantaires sont des lésions bénignes qui surviennent au niveau de la plante des pieds, en particulier chez les enfants. Les génotypes 1 et 4 sont fréquemment mis en cause [220]. HPV1 induit des lésions souvent douloureuses appelées myrmécies prenant la forme de bouchons kératosiques, avec un épiderme rugueux piqueté de points noirs. HPV4 est mis en cause dans des verrues mosaïques, correspondant à un ensemble de lésions plus superficielles et moins douloureuses pouvant se situer au niveau des orteils [193]. Les génotypes 57, 60, 63, 65, et 66 sont aussi impliqués dans le développement de verrues plantaires.

4.2.4.3. Autres types de verrues

Les verrues planes sont de petites lésions légèrement surélevées pouvant être pigmentées et siégeant fréquemment sur la face ou le dos de la main (*Figure 24*). Elles sont communément attribuées aux génotypes 3 et 10 [193]. Les verrues filiformes ou pédiculées correspondent à des lésions se développant perpendiculairement à la surface de la peau. Elles s'arrachent facilement et se propagent assez vite sur le visage, le cou ou les lèvres [218]. Les verrues pigmentées présentent une gamme de couleurs allant du gris au brun foncé, et sont localisées au niveau palmo-plantaire, ou sur la face latérale des mains, des doigts, et des pieds [221].



Figure 24 : Verrue plane, aspect macroscopique [219].

4.2.4.4. Cancers cutanés

La maladie de Bowen est un cancer intraépidermique in situ. Dans 3 à 5% des cas, il évolue vers un carcinome invasif pouvant être associé à des métastases. Des HPV muqueux ont été détectés dans ces lésions carcinomateuses extra-génitales, spécialement dans la région péri-unguéale. D'autres HPV ont été occasionnellement détectés tels HPV2, 6, 11, 54, 58, 61, 62 et 73 [222].

Une association entre l'infection à HPV et les cancers cutanés épithéliaux a été suspectée dans la population générale sur des arguments épidémiologiques [223-225]. Des HPV muqueux, en particulier HPV16, sont parfois détectés dans les carcinomes épidermoïdes (SCC) et les carcinomes basaloïdes (BCC), et plus rarement les génotypes 2, 31, 34, 35, 58, 61 et 73.193,194 D'autre part un lien entre HPV et les cancers cutanés épithéliaux a été mis en évidence chez les patients immunodéprimés et au cours de certains déficits immunitaires congénitaux. L'analyse moléculaire des bêta-HPV et les données sérologiques suggèrent un rôle de certains bêta-HPV dont HPV8, 20 et 38 dans le développement des cancers cutanés chez les patients immunodéprimés. Le lien entre HPV et cancer cutané est moins clair chez les sujets immunocompétents. HPV16 mais aussi HPV2, 31, 34, 35, 58, 61 et 73 sont parfois détectés dans les BCC et SCC [225].

Les carcinomes de la peau non-mélanocytaires (NMSC) représentent les cancers les plus fréquents pour la population caucasienne [226, 227]. Des données biologiques et épidémiologiques étayent l'hypothèse d'une coopérativité entre l'exposition aux UV et les bêta-HPV dans la carcinogénèse [227]. Un rôle des bêta-HPV a initialement été suspecté chez les patients atteints d'épidermodysplasie verruciforme [228]. Cette association bêta-HPV/NMSC a aussi été documentée chez des patients immunodéprimés tels que les greffés d'organes solides et les patients infectés par le VIH [228-230]. Le risque augmenté de cancer chez ces deux populations immunodéprimées renforce l'idée d'une association avec un agent infectieux comme HPV.

Le rôle des bêta-HPV est aussi suspecté dans le développement de NMSC chez les individus immunocompétents [230]. L'ADN de bêta-HPV a été retrouvé dans plus de 65% des SCC [231] et plus de 50% des BCC [232]. Une association positive a été mise en évidence entre la

présence de bêta-HPV au niveau des sourcils et des antécédents de SCC [233]. Par contre cette association n'a pas été retrouvée pour les BCC [234]. Plusieurs études ont montré que le risque de développer un SCC augmente avec le nombre de génotypes bêta-HPV retrouvés dans les sourcils [235]; et comme attendu ce nombre est plus élevé en cas de SCC qu'en cas de BCC. Enfin la prévalence des bêta-HPV dans les sourcils est plus élevée en cas de kératose actinique (AK) une lésion précancéreuse comparé au carcinome épidermoïde [235]. De manière concordante, les charges virales tissulaires HPV diminuent au cours de la carcinogénèse, étant plus importantes dans les AK que dans les SCC, et suggère un rôle précoce du virus dans le développement de la carcinogénèse.

Finalement, la présence d'anticorps dirigés contre les HPV cutanés a été associée avec le SCC, le risque de SCC augmentant avec le titre d'anticorps spécifiques de bêta-HPV. Cette association semble spécifique des bêta-HPV, en particulier des espèces 1 et 2 [236-238] .

4.2.5. De l'identification de nouveaux HPV au concept de virome : impact de l'évolution des techniques de séquençage

4.2.5.1 Clonage et cartographie des génomes viraux :

Les premières études comparatives des génomes des HPV ont été réalisées à partir d'ADN provenant de particules virales contenues dans des verrues. Une digestion de cet ADN par des enzymes de restriction permettait ainsi de dresser une carte physique des fragments génomiques générés, spécifiques du génome étudié [235, 239-241]. Dans les années 80, le développement des techniques de clonage et de séquençage capillaire Sanger a permis d'obtenir la première séquence nucléotidique complète d'HPV1 [241, 242]. De nombreux génotypes d'intérêt clinique comme HPV2, 5, 6, 8, 11, 16, 18 et 27 ont ainsi été identifiés au cours des années 1980-1990.

La découverte d'un nouveau génotype HPV est confirmée lorsque le génome viral complet a été séquencé et cloné dans un vecteur bactérien. Le clone est alors déposé au centre international de référence des HPV (International Human Papillomavirus Reference Center) situé à l'institut Karolinska en Suède, en charge de vérifier la séquence et d'attribuer son identité au nouveau génotype découvert qui est numéroté en fonction de la date de dépôt de la séquence [194, 243].

4.2.5.2. Hybridation directe :

Les techniques d'hybridation directe permettent de détecter la présence d'un ou de plusieurs HPV HR. Il n'y a pas d'identification plus précise du génotype incriminé ou de la présence potentielle d'infections multiples. Leur principe repose sur l'utilisation d'un ensemble de sondes spécifiques des génotypes HR les plus fréquemment retrouvés en association avec un cancer du col de l'utérus (*Figure 25*). C'est le principe de la trousse ADN Hybrid Capture® 2 HPV-haut risque (HC2) (Qiagen).

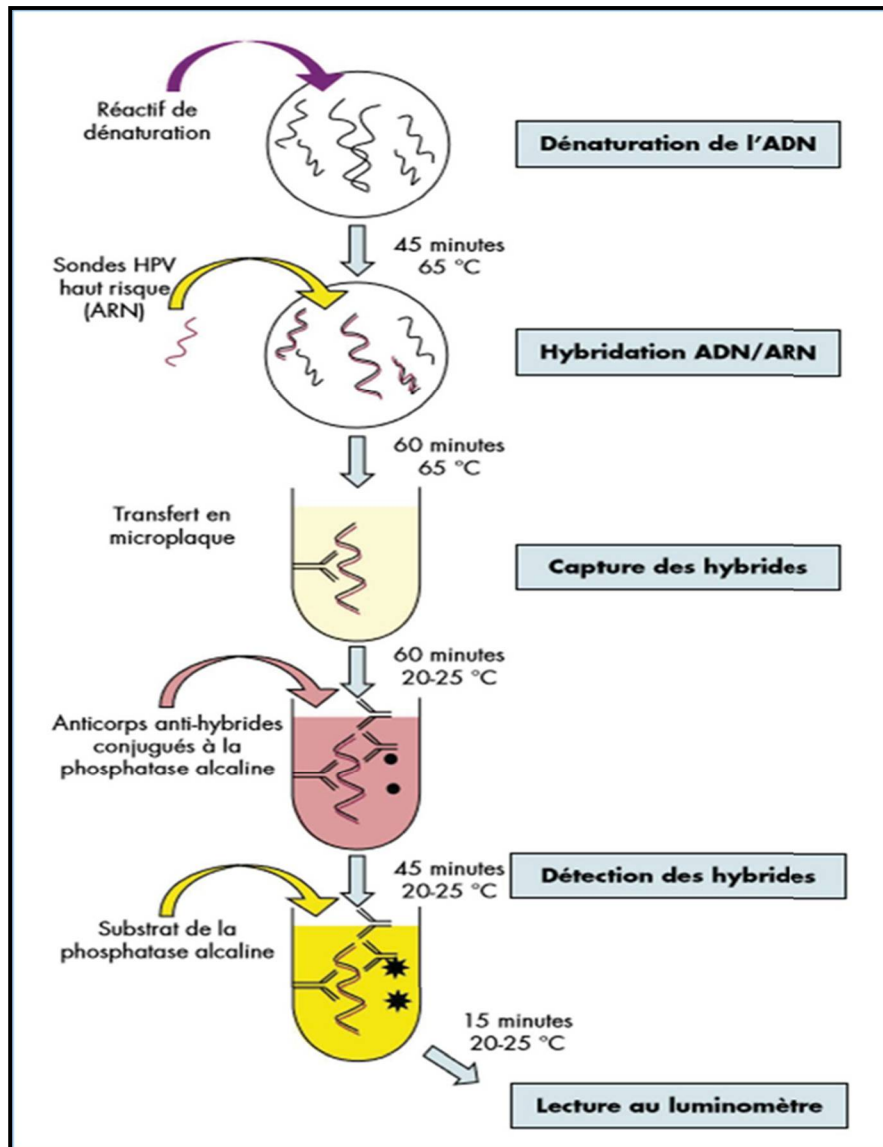


Figure 25 : Hybridation en phase liquide [244].

Le principe repose sur l'utilisation de sondes spécifiques des génotypes HPV HR les plus fréquemment retrouvés dans le cancer du col de l'utérus, qui s'hybrident directement à l'ADN HPV dénaturé présent dans l'échantillon clinique en phase liquide.

4.2.5.3. Réaction en chaîne par polymérase (Polymerase Chain Reaction, PCR) et génotypage par séquençage ou hybridation inverse :

4.2.5.3.1. Réaction de PCR :

La PCR (Polymerase Chain Reaction) est aujourd'hui la technique la plus fréquemment utilisée pour la détection des HPV et autres composants du microbiote. La PCR permet l'amplification d'une séquence subgénomique spécifique de l'espèce étudiée directement à partir de l'ADN extrait d'un échantillon. Dans le cas des HPV, on utilise un couple d'amorces ciblant spécifiquement la séquence subgénomique du génotype que l'on souhaite analyser.

Des systèmes multiplex ont été développés, pour lesquels plusieurs couples d'amorces, chacun spécifique d'un génotype sont réunis au sein d'un même mélange réactionnel. Ces systèmes multiplex permettent d'analyser la présence de plusieurs génotypes en une seule réaction de PCR [245, 246].

4.2.5.3.2. Génotypage des papillomavirus humain amplifiés par PCR :

➤ Séquençage capillaire

En séquençage capillaire la séquence de l'ADN cible amplifié est comparée à l'ensemble des séquences génomiques disponibles dans la banque de données GenBank à l'aide du logiciel BlastN. La technique a pour principal inconvénient d'être limitée à la détection de la population majoritaire HPV présente et ne peut pas être utilisée en cas d'infection multiple.

➤ Génotypage par hybridation inverse

Cette technologie utilise des sondes oligonucléotidiques fixées sur des bandelettes [247]. Le test INNO-LiPA HPV GenotypingExtra II® (Fujirebio) est une technique d'hybridation inverse type LiPA (line probe assay), marquée CE-IVD, permettant la détection spécifique de trente-deux types d'HPV dont treize types d'HPV à haut risque (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, et 68), six potentiellement à haut risque (26, 53, 66, 70, 73, et 82), neuf types à

bas risque (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, et 81) et quatre types non classés (62, 67, 83, et 89). Le test repose sur l'amplification par PCR d'un fragment de 65 pb au sein de la région L1 du génome d'HPV en utilisant les amorces consensus SPF10 biotinylées (*Figure 15*). Les amplimères biotinylés sont ensuite hybridés avec des sondes oligonucléotidiques spécifiques de type d'HPV. Les étapes d'hybridation sont réalisées sur système d'automatisation. La lecture de la position des bandes permet de définir quels types d'HPV sont présents [248-250].

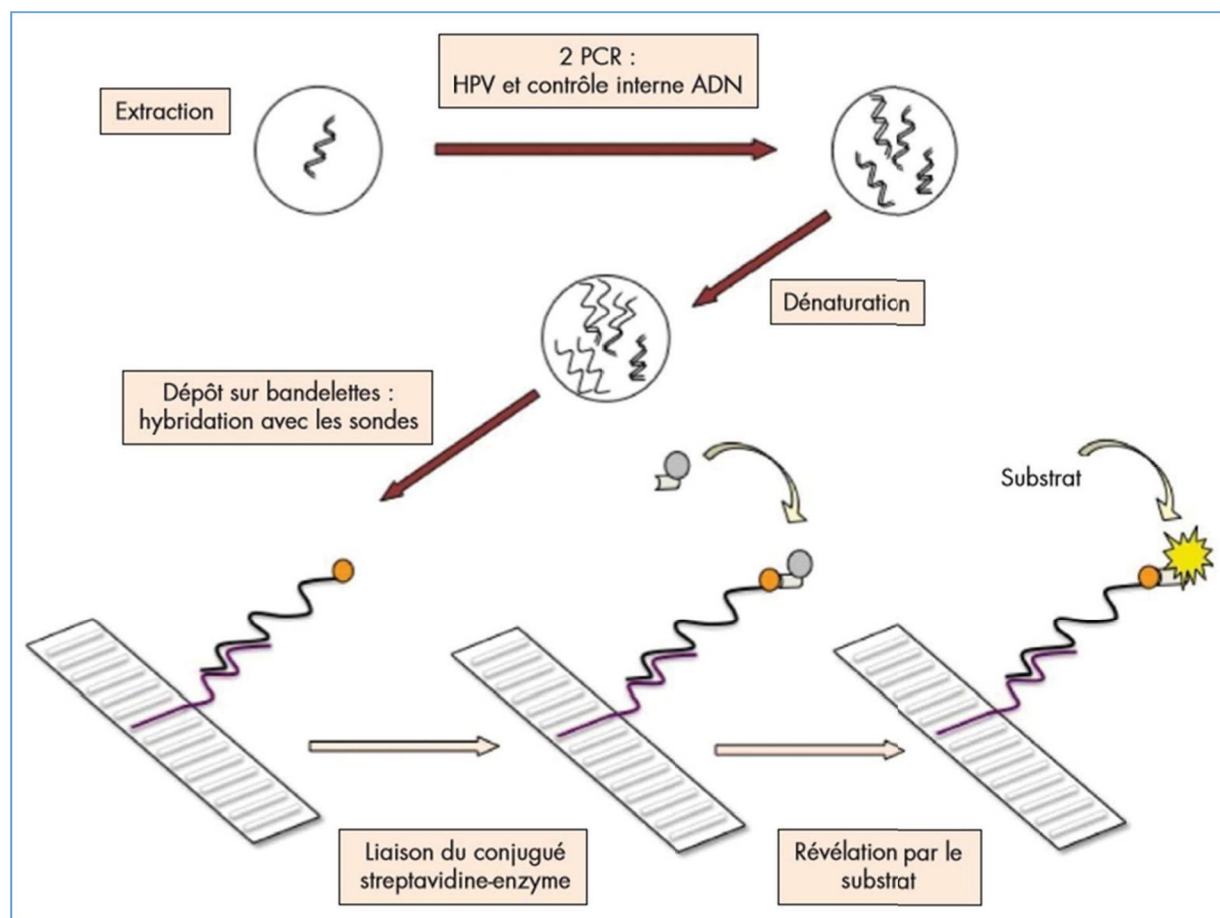


Figure 26 : Principe du test InnoLipa Extra II [244].

Les sondes spécifiques de type d'HPV sont immobilisées en lignes parallèles sur des bandelettes de nitrocellulose. Après hybridation et lavage stringent, le conjugué streptavidine-phosphatase alcaline est ajouté et se lie à tout hybride biotinylé formé. L'incubation avec le chromogène BCIP/NBT forme un précipité violet au niveau des lignes réactionnelles.

➤ **Génotypage par puce à ADN**

Le principe des puces à ADN est proche de celui de l'hybridation inverse sur bandelettes mais le support de l'hybridation, sur lequel sont fixées les sondes sous forme de spots bien distincts, est plus varié, de type lame en verre ou en plastique, type fond de tube tronqué et de taille différente (macro ou microarrays) [251, 252]. La révélation peut être soit colorimétrique via la biotine, soit fluorimétrique via un fluorochrome selon le marquage des amorces utilisées pour la PCR. Les tests PapilloCheck® (Greiner Bio-One) et CLART HPV 2® (Genomica) s'appuient sur ce principe.

➤ **Génotypage par technologie d'array en suspension (xMAP) ou Luminex**

Le principe repose sur l'utilisation de microbilles de polystyrène colorées par un fluorophore et couplées à des sondes spécifiques pour chaque type HPV [253]. L'amplicon est marqué par un autre fluorophore. L'analyse est effectuée par cytométrie de flux à 2 lasers permettant de détecter simultanément des réactions multiples dans un même tube. Le test Digene HPV Genotyping LQ Test® (Qiagen) amplifie le gène L1 à partir des amorces GP5+/GP6+ et s'appuie sur ce principe.

4.2.5.4. Réplication circulaire de l'ADN :

La Rolling-Circle Amplification (RCA) pour « réplication circulaire de l'ADN » est une technique d'amplification isotherme de l'ADN circulaire double brin ou simple brin, qui utilise l'ADN polymérase du bactériophage phi29 et des amorces hexamériques aléatoires [254]. Cette technique permet l'amplification des génomes viraux circulaires sans connaissance préalable de la séquence nucléotidique. L'analyse des produits de RCA est ensuite réalisée par clonage et séquençage Sanger, ou par séquençage haut débit [255, 256]. Cette méthodologie a permis de découvrir de nombreux nouveaux génotypes d'HPV appartenant principalement aux genres bêta et gamma, ainsi que des PV animaux appartenant à d'autres genres. La RCA permet aussi mais dans une moindre mesure l'amplification des génomes linéaires [256, 257], et elle est utilisée pour amplifier la totalité du génome humain. On la désigne alors sous le terme « amplification du génome total » (Whole Genome Amplification, WGA). On utilise également des systèmes d'enrichissement, comme l'électrophorèse sur gel ou la centrifugation par gradient de densité [256], permettant la séparation des génomes circulaires des génomes linéaires avant d'amplifier par RCA.

4.2.5.5. Apport des techniques de séquençage haut débit :

Le séquençage haut débit High Throughput Sequencing (HTS) ou séquençage nouvelle génération Next generation sequencing (NGS) désigne un ensemble de technologies plus récentes permettant le séquençage de centaines de milliers de fragments d'ADN ou d'ARN simultanément en un temps très court. Le NGS permet ainsi d'analyser des bibliothèques de séquençage correspondant soit à des produits d'amplification obtenus par PCR ou RCA, soit au contenu génomique total d'un échantillon ; les séquences analysées ayant été dissociées en courts fragments génomiques via des méthodes de nébulisation ou de sonication. Les principales plateformes de séquençage haut-débit sont Illumina (Solexa), Life Sciences (Roche), Ion Torrent Proton/PGM (ThermoFischer) et SOLID System (Applied Biosystems) [258], ainsi que PacBio SMRT ou Oxford Nanopore Technology Minlon, développées spécifiquement pour le séquençage haut débit de fragments nucléotidiques très longs. Le NGS permet une analyse fine de la diversité des populations virales présentes, mettant en évidence les variants nucléotidiques ou les haplotypes faiblement représentés. Cette spécificité a été mise à profit pour détecter les infections mixtes où plusieurs génotypes sont présents au sein d'un même échantillon. En effet la sensibilité et le pouvoir discriminant du NGS sont très supérieurs à ceux du séquençage capillaire Sanger ; le NGS permet de détecter des variants minoritaires représentant moins de 5% de la population cible comme cela a été démontré lors de l'étude de l'ADN mitochondrial humain [259].

4.2.5.5.1. Métagénomique globale :

La métagénomique globale Whole Genome Sequencing (WGS) a été abondamment utilisée pour caractériser la diversité microbiologique au sein d'échantillons biologiques ou environnementaux et a permis la découverte de nouveaux agents pathogènes [171, 203, 260]. Elle consiste à préparer une bibliothèque de séquençage à partir de l'ADN et/ou de l'ARN total extrait d'un échantillon et fractionné de manière aléatoire en de nombreux fragments. Ces fragments seront ensuite amplifiés de manière clonale par contiguïté des séquences sur la cellule de séquençage (Figure 16). Les séquenceurs lisent des fragments de plusieurs dizaines de bases, appelés reads, la longueur des reads varie en fonction des technologies utilisées. Une séquence continue s'obtient ensuite par assemblage des reads à l'aide de différents

programmes informatiques. La présence d'acides nucléiques provenant du génome de l'hôte ou d'autres microorganismes commensaux peut diminuer la sensibilité de la lecture spécifique des génomes viraux. Une soustraction préalable de ces reads est nécessaire lors du traitement bioinformatique des données associées aux génomes viraux.

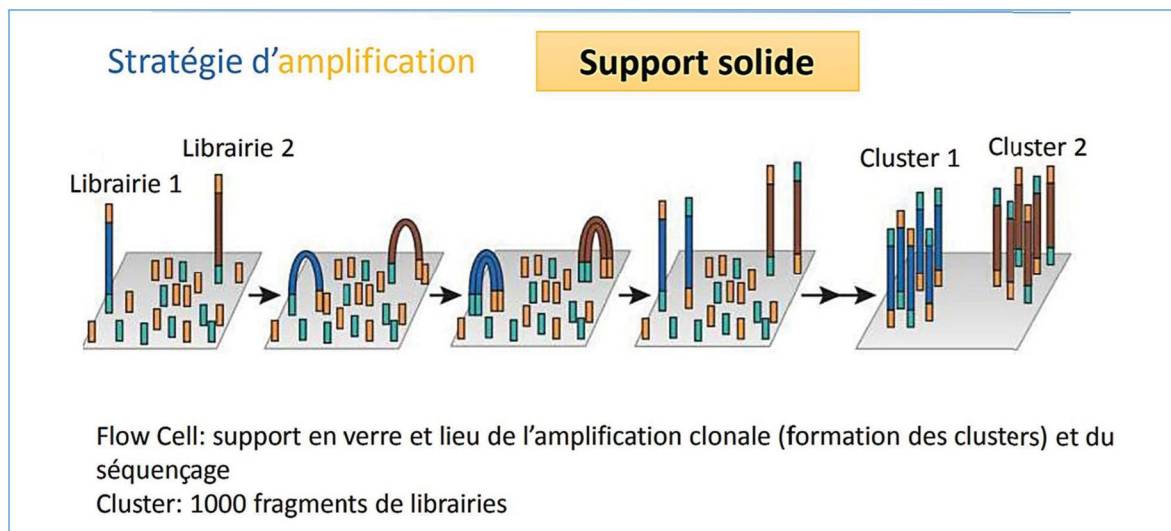


Figure 27 : NGS (Illumina), étape d'amplification clonale sur un support en verre [261].

Les adaptateurs Illumina sont présents à la fois sur le support de verre et à la fois sur chacun des fragments appartenant à la librairie. Chaque fragment d'ADN inclus dans la librairie se fixe via la séquence adaptateur sur le support de verre, puis va être amplifié de manière clonale par contiguïté (formation de ponts), pour former un cluster, c'est-à-dire un groupement clonal du fragment d'origine.

Cette approche a été utilisée pour déterminer la séquence génomique partielle de nouveaux virus isolés chez l'humain mais aussi chez l'animal [262-266]. Jusqu'à présent aucune de ces nouvelles séquences putatives de PV n'a été complètement séquencée ni clonée. De ce fait, celles-ci ne sont donc pas référencées par le Centre International de Référence des Papillomavirus. On peut néanmoins avoir accès à plusieurs de ces séquences subgénomiques dans GenBank (NCBI).

Les techniques de métagénomique globale génèrent un nombre important de données et ont permis la mise en évidence de l'existence d'un virome sur la peau d'individus sains, composant le microbiote cutané au même titre que les bactéries commensales, présentes sur la

peau en l'absence de toute manifestation clinique. Ce virome peut avoir un rôle symbiotique, c'est à dire mutuellement bénéfique à la fois pour le virome et pour l'hôte ; ou commensal où seul le virome tire profit de l'interaction avec l'hôte sans pour autant lui nuire. Le virome cutané est composé d'une multitude de virus dont des HPV. Enfin les techniques de métagénomique globale permettent l'étude de l'intégration du génome viral dans le génome humain.

4.2.5.5.2. Métagénomique ciblée :

Une alternative à la métagénomique globale est d'enrichir le(s) génome(s) HPV ciblé(s) avant séquençage. Cette stratégie a été utilisée pour analyser les produits de PCR obtenus en utilisant des amorces consensuelles à large spectre décrites plus haut [267-271]. La technique s'avère plus efficace que la métagénomique globale pour étudier des échantillons avec de faibles charges virales. Le NGS a aussi permis d'analyser les produits d'amplification par RCA [272-275]. La technique de séquençage des produits de RCA présente un avantage certain pour la découverte de nouveaux génotypes HPV. En effet le génome viral circulaire est amplifié sans avoir recours à l'utilisation d'amorces spécifiques. Des séquences partielles correspondant à de nouveaux génotypes HPV putatifs ont ainsi été identifiées, notamment dans des échantillons précédemment détectés comme faussement négatifs soit par séquençage des produits de PCR consensuelles [272, 273], soit par les tests commerciaux destinés au dépistage des HPV HR [274]. A contrario, le séquençage des produits de RCA ne permet pas toujours de détecter les séquences HPV mises en évidence par séquençage des produits de PCR. Ainsi dans une étude récente, le séquençage haut débit des produits d'amplification obtenus avec les amorces FAP59/64 à partir d'échantillons cutanés a permis de détecter 352 séquences HPV (ou putatives), tandis que les mêmes échantillons analysés par séquençage haut débit des produits de RCA a permis de détecter seulement 26 séquences HPV (ou putatives). Parmi ces 26 séquences, 11 correspondaient à des séquences non détectées par la première méthode de séquençage haut débit des produits de PCR [256, 276]. Il semble donc que le séquençage haut débit des produits de PCR soit plus sensible que le séquençage des produits de RCA. Cependant la technique de RCA, ne nécessitant pas une connaissance préalable de la séquence recherchée, permet la détection potentielle de nouveaux HPV [277].

4.2.5.5.3. Séquençage des produits de capture :

Le séquençage des produits de capture (Target enrichment sequencing / Pull-down capture sequencing / Specific enrichment capture) est une technique d'enrichissement permettant de séquencer directement le génome viral étudié à partir de l'extrait d'ADN, sans amplification enzymatique préalable (*Figure 17*). Cette technique a été utilisée pour séquencer le génome entier de grands virus à ADN tels que le VZV, l'EBV ou l'herpèsvirus humain type 8 (HHV-8) directement au sein d'échantillons biologiques [278]. La technique repose sur l'utilisation des sondes d'ARN ou d'ADN dont les séquences sont complémentaires à celles du génome étudié. Pour un génome entier, la capture peut s'effectuer dans un unique tube contenant un mélange de sondes biotinylées complémentaires chevauchantes recouvrant la totalité de la séquence génomique. Lors d'une réaction d'hybridation, les sondes marquées accrochées à un support solide (par exemple des billes magnétiques recouvertes de streptavidine) capturent les séquences complémentaires à partir des acides nucléiques totaux présents dans l'échantillon. La capture est suivie par une étape de ligation d'adaptateurs spécifiques du séquenceur utilisé, puis d'une étape de PCR, avec un nombre de cycles d'amplification restreint, destinée à enrichir les fragments nucléiques capturés par les sondes. Le succès de la méthode dépend de la disponibilité en séquences de référence du virus étudié et augmente lorsqu'un large panel de séquences de référence est utilisé pour concevoir les sondes [279]. En utilisant un mélange de sondes HPV élaborées à partir de la séquence totale de tous les génotypes alpha, bêta, gamma, mu et nu référencés par le Centre National de Référence des HPV, la technique a été utilisée avec succès pour identifier les génotypes HPV impliqués dans les cancers cervicaux ainsi que les sites d'intégration du génome des HPV HR dans le génome humain [280-282]. Cependant le séquençage des produits de capture requiert une quantité importante d'ADN, ce qui s'avère limitant lorsque l'on travaille à partir d'échantillons cutanés.

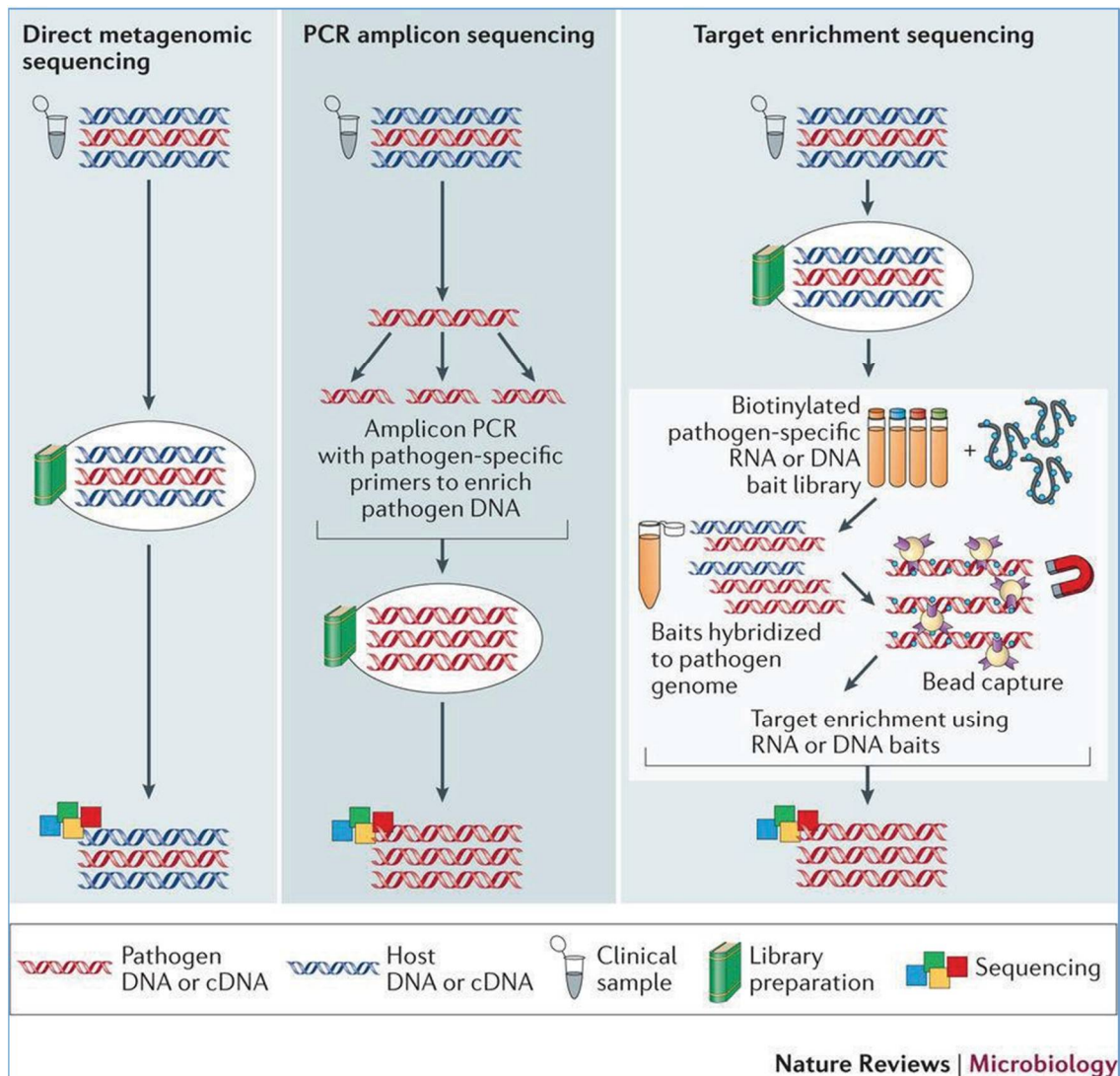


Figure 28 : Techniques de séquençage haut débit du génome viral [283].

Chaque échantillon contient un mélange de séquences d'ADN appartenant aux différents pathogènes (en rouge) ou à l'hôte (en bleu). A gauche, le séquençage génomique total permet d'obtenir une représentation précise des séquences présentes dans l'échantillon. Au centre, le séquençage d'amplicons nécessite des étapes d'amplification par PCR en amont et permet ainsi d'enrichir la quantité de fragments subgénomiques. A droite, la capture est un procédé d'enrichissement réalisé avant séquençage à l'aide de sondes nucléotidiques biotinylées spécifiques du virus recherché.



VIROME RESPIRATOIRE

V. VIROME RESPIRATOIRE :

1. Appareil respiratoire :

1.1. Trachée et bronches :

La trachée est un conduit aérifère, fibro-cartilagineux, elle fait suite au larynx en regard de C6, parcourt la partie inférieure du cou et se termine dans le thorax, où elle se divise, en regard de D5-D6, en deux branches, appelées **bronches souches** ou bronches **principales** droite pour le poumon droit et gauche qui ventile le poumon gauche. Le point de division trachéale est appelé **Carène**

Chaque bronche principale se divise dans le parenchyme pulmonaire en bronches lobaires, puis en bronches segmentaires. Les bronches lobaires ventilent les lobes pulmonaires et les bronches segmentaires ventilent chacune un segment pulmonaire.

➤ Au niveau du poumon droit :

La bronche souche (principale) droite se divise en trois bronches lobaires :

- Bronche lobaire supérieure :
 1. bronche segmentaire supérieure ou apicale. (B1)
 2. bronche segmentaire antérieure ou ventrale. (B3)
 3. bronche segmentaire postérieure dorsale. (B2)
- Bronche lobaire moyenne :
 1. bronche segmentaire externe ou latérale. (B4)
 2. bronche segmentaire interne médiale. (B5)
- Bronche lobaire inférieure :
 1. bronche segmentaire apicale (postérieure) de Nilson (B6)
 2. bronche segmentaire para cardiaque (ou médio-basale) (B10)
 3. bronche segmentaire antéro-basale. (B7)
 4. bronche segmentaire postéro-basale. (B9)
 5. bronche segmentaire latéro-basale. (B8)

=>Les dernières bronches (B7, B8, B9 et B10) forment la pyramide basale.

➤ **Au niveau du poumon gauche :**

La bronche souche (principale) gauche se divise en deux bronches lobaires

- **Bronche lobaire supérieure** : équivalente aux bronches lobaires supérieure et moyenne du poumon droit, cette bronche se divise en deux : **Bronche Culinale** (culmen = sommet) et **Bronche lingulaire** (à la forme d'une langue).

o La bronche Culinale donne 2 branches :

1. bronche segmentaire supéro-postérieure ou apico-dorsale (correspond aux bronches segmentaires supérieure et postérieure du poumon droit). (B1 + B2)
2. bronche segmentaire antérieure. (B3)

o La bronche lingulaire se divise en :

1. bronche segmentaire supérieure. (B4)
2. bronche segmentaire inférieure. (B5)

- **Bronche lobaire inférieure** :

1. bronche segmentaire apico-basale de Nilson. (B6)
2. bronche segmentaire antéro-basale. (B10)
3. bronche segmentaire latéro-basale. (B8)
4. bronche segmentaire postéro-basale. (B9)
5. bronche segmentaire antéro basale (B7)

=>Chaque bronche segmentaire se divise en grosses bronches inter-segmentaire, puis en petites bronches inter segmentaires qui se divisent en fin en Bronchioles de moins de 1 mm de diamètre et dépourvues de cartilage (absence de cartilage). Les bronchioles se ramifient de la même façon jusqu'aux bronchioles de 8ème ordre qui se termine par un renflement, appelé sac alvéolaire, lieu des échanges gazeux(respiration). La bronchiole qui ventile un lobule pulmonaire s'appelle bronchiole terminale dite bronchiole respiratoire de 1er ordre.

Le lobule pulmonaire est l'unité fonctionnelle du poumon, à son niveau, commence l'apparition des alvéoles, implantés sur les bronchioles intra-lobulaires ou bronchioles respiratoires, les dernières bronchioles du 6ème, 7ème et 8ème ordre se terminent par des sacs alvéolaires [284].

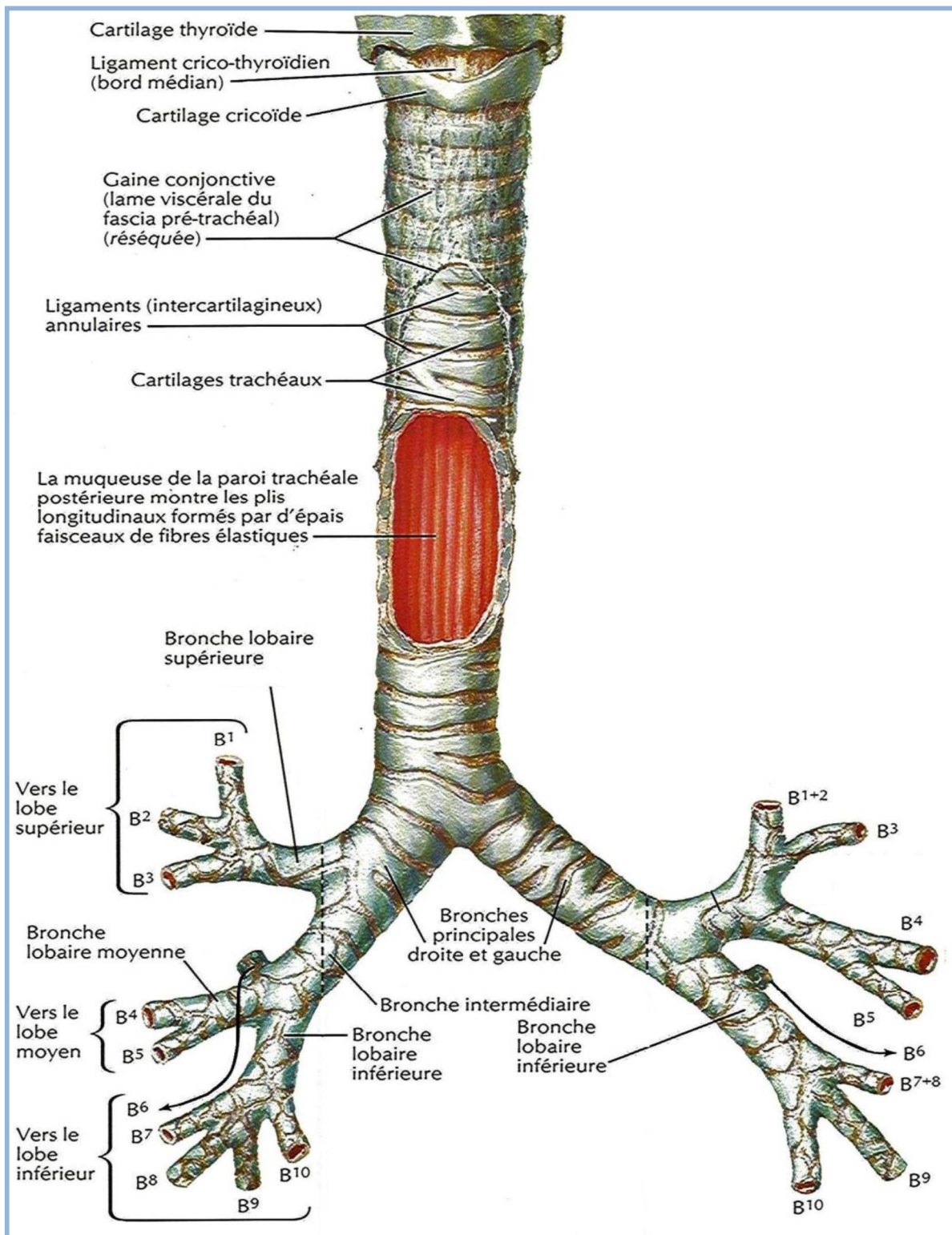


Figure 29: Division bronchique de la trachée [284].

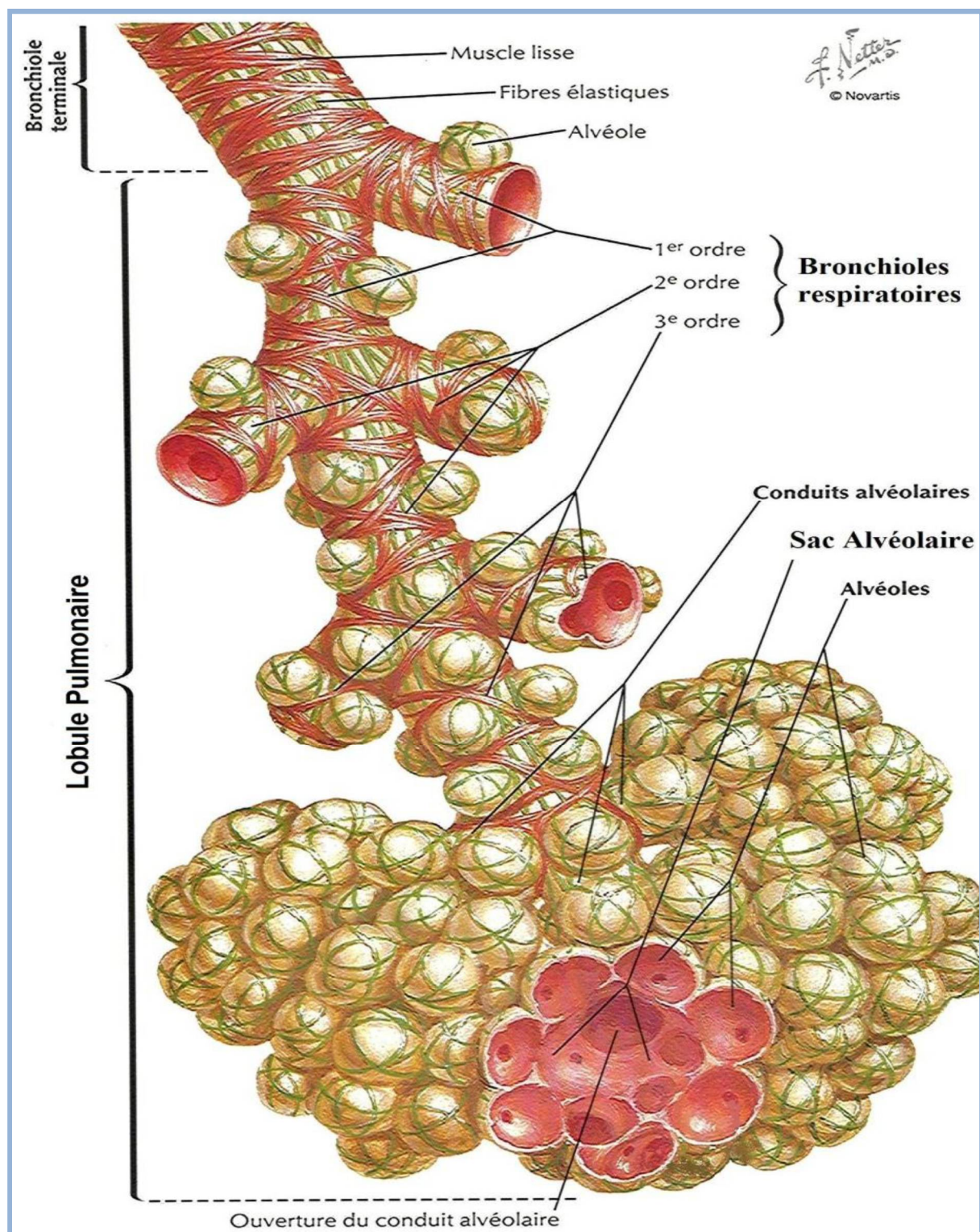


Figure 30: Schéma montre la terminaison du Bronchiole en Lobule Pulmonaire [284].

➤ Structure de la trachée :

- La Trachée est composée d'anneaux cartilagineux superposés, réunis par des ligaments fibreux annulaires intercalés entre les anneaux trachéaux.
- Les anneaux et leurs ligaments forment la charpente élastique de la trachée.
- Les anneaux trachéaux sont incomplets, en fer à cheval, se terminant en arrière par des bords libres qui donnent insertion au muscle trachéal (lisse), qui s'étend le long de la trachée, ce muscle prend la forme d'une lame musculaire dorsale, qui rend la trachée aplatie dans sa face dorsale.
- La muqueuse trachéo-bronchique présente : un chorion riche en glandes qui sécrètent le mucus trachéal tapissé par un épithélium formé par une seule couche de cellules prismatiques présentant des cilles qui se prolongent dans la lumière de la trachée et des bronches.

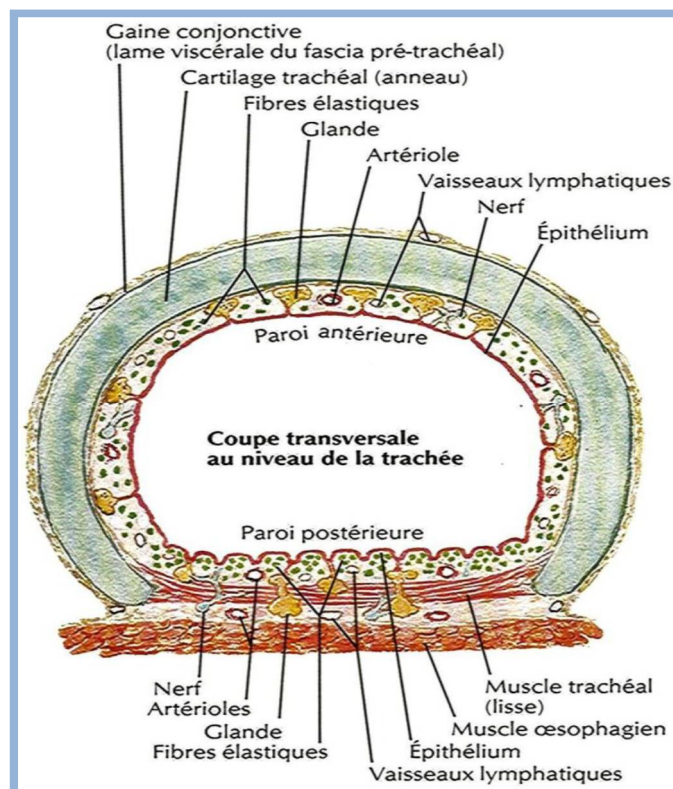


Figure 31: Coupe transverse montrant la structure de la Trachée [284].

1.2. Poumons : Morphologie et topographie

- Les poumons sont des organes spongieux, intrathoraciques pairs, asymétriques situés dans leurs loges ou cavité pleuropulmonaires, de part et d'autre du médiastin.
- Leur forme est pyramidale, de consistance très élastique et de couleur rose.
- Chaque poumon présente : 3 faces, trois bords, et un apex (sommet) :
 1. **Face Costale** : en rapport avec la paroi latérale du thorax, marquée par les empreintes des côtes.
 2. **Face Diaphragmatique** : cette face est lisse excavée (parabolique), en rapport avec les coupes diaphragmatiques.
 3. **Face Médiastinale** : en rapport avec les organes du médiastin qu'elle porte leurs empreintes. Au niveau de cette face on note le pédicule pulmonaire formé par l'artère pulmonaire (bleu), les deux veines pulmonaires (rouges) et la bronche principale, pénètrent dans le poumon à travers son **Hile**.

Les rapports des faces Médiastinales avec les organes du médiastin diffèrent dans les deux poumons.

4. **Un sommet ou dôme pulmonaire** : situé dans l'orifice supérieur du thorax. La plèvre du dôme pulmonaire se prolonge au-dessus de la 1ère cote et entre en rapport avec les organes de la base du cou.
 5. **Les bords** : antérieur, postérieur et inférieur (circonférentiel de la face inférieure) séparent les différentes faces.
- Chaque poumon est divisé par des scissures ou fissures en lobes.
 1. Le poumon droit, le plus volumineux présente deux fissures : oblique ou grande scissure et horizontale ou petite scissure le divisant en trois lobes : supérieur, moyen et inférieur dont chacun est ventilé par une bronche lobaire.
 2. Le poumon gauche ne présente qu'une : oblique le divisant en deux lobes supérieur et inférieur.

- Chaque lobe pulmonaire est divisé en segments, puis en sous segment qui se divisent à plusieurs reprises suivant la division bronchique, pour atteindre en fin les lobules pulmonaires ventilé par la bronchiole terminale, c'est l'unité fonctionnelle pulmonaire ; lieu des échanges gazeux [284].

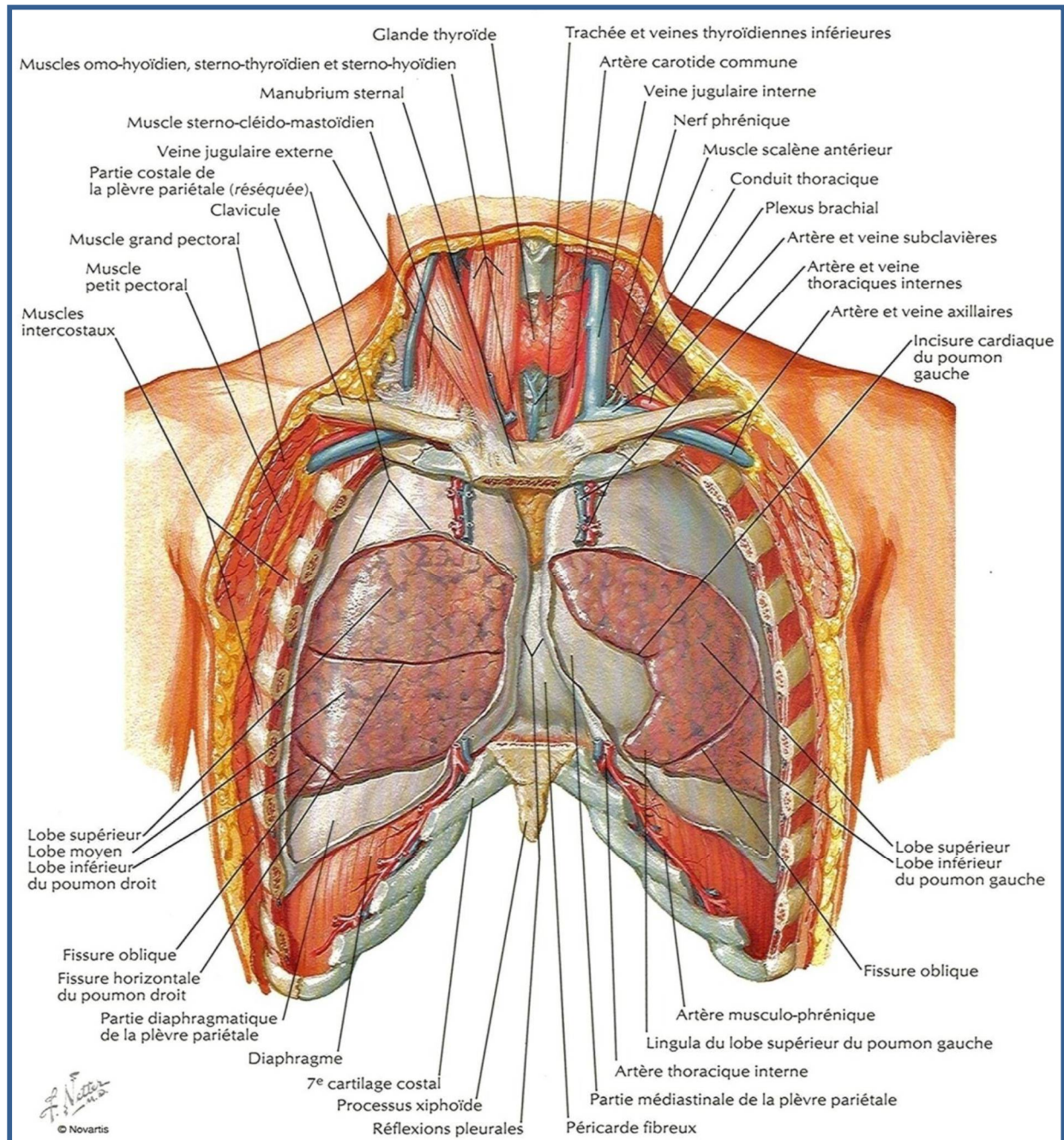


Figure 32: Les rapports intrathoracique des Poumons [284].

2. Différents viromes respiratoire

Les voies respiratoires sont une porte d'entrée majeure des infections pour le corps humain, principalement à cause de son exposition environnementale.

Nous distinguons les infections des voies respiratoires supérieures, qui intéresse les infections du nasopharynx, du larynx, des amygdales, des sinus et des oreilles, des infections des voies respiratoires inférieures, qui intéresse les infections de la trachée, des bronches et des alvéoles.

La fréquence des infections respiratoires virales symptomatiques est plus élevée chez les jeunes enfants que chez les adultes. Bien que de nombreux virus soient responsables de pathologies du système respiratoire (les rhinovirus humains, le VRS, la grippe et les coronavirus). Un certain nombre de virus peuvent être découverts sans aucun contexte pathologique.

En 2009, Willner et Al.[120] ont comparé l'ADN du virome des voies respiratoires supérieures chez des personnes atteintes ou non de mucoviscidose pour déterminer s'il y avait un virome des voies respiratoires chez des individus non malades. En comparaison avec d'autres viromes, les auteurs ont constaté que le virome des voies respiratoires avait une faible richesse en espèces, probablement en raison de barrières physiques et biologiques. Bien que plus de 90% des séquences soient inconnues, les auteurs ont signalé la présence d'un ensemble de 19 génomes de bactériophages dans les expectorations d'individus en bonne santé, reflétant la contamination aéroportée de chaque individu. Par exemple, Streptococcus phage Cp-1, Haemophilus influenza phage HP-1 et Brucella melitensis 16M prophage ont été détectés ainsi qu'une distribution aléatoire d'autres génotypes de phages. La composition de cette communauté de phages peut refléter un environnement spécifique, et nous pouvons supposer que la variabilité interindividuelle peut être due à une différence d'exposition environnementale

En effet, certains organes, tels que les voies respiratoires, en contact fréquent avec l'environnement, sont exposés à différentes communautés virales. En revanche, dans les métagénomes de la mucoviscidose, la pathologie semble favoriser une composition phagique.

L'étude a révélé la présence d'un noyau de 20 génomes viraux d'ADN eucaryote chez des individus en bonne santé, principalement composés d'adénovirus, d'herpèsvirus et de HPV. Les auteurs ont suggéré que les communautés virales eucaryotes chez des individus apparemment en bonne santé représentent probablement des infections transitoires qui sont rapidement éliminées par les cellules immunitaires ou les particules virales qui sont éliminées des voies respiratoires via la clairance mucociliaire.

Une étude métagénomique réalisée en 2012 par Wylie et Al.[285] sur de jeunes enfants avec ou sans fièvre inexpliquée ont révélé la présence de virus à ADN, notamment de virus Parvoviridae humains (genres Dependovirus et Bocavirus humain (HBoV)), dans les écouillons nasaux d'enfants sains. Le HBoV est le quatrième virus le plus répandu dans les échantillons respiratoires et peut être trouvé chez des sujets sains[286], mais à une fréquence plus faible que dans les maladies. Le HBoV peut persister dans les voies respiratoires plus longtemps que les autres agents respiratoires, entraînant la détection de faibles niveaux de HBoV[184]. Le rôle du HBoV en tant que pathogène reste incertain, mais le mode de réplication de ce virus, avec la nécessité de « virus auxiliaires » (par exemple les adénovirus ou les herpèsvirus), peut l'associer à des maladies des voies respiratoires [287]. Dans leur étude métagénomique, Wylie et Al.[285] ont signalé la présence d'adénovirus humains dans les écouillons nasaux d'enfants en bonne santé. Les virus des Adenoviridae (genre Mastadenovirus) sont classés en 7 sous-groupes (A-G) avec 55 sérotypes connus. Ces virus provoquent généralement une maladie asymptomatique ou bénigne chez l'homme, mais parfois certains sous-types spécifiques (principalement les types 3 et 7) provoquent des syndromes graves, y compris des troubles neurologiques ou des décès dans les populations immunodéprimées ou les enfants. En 2011, Heydari et Al.[288] ont rapporté un cas d'infection mortelle due à l'association du HBoV et de l'adénovirus humain chez un enfant précédemment en bonne santé. Bien qu'une seule infection par l'un de ces 2 virus reste principalement asymptomatique, la co-infection à la fois par le HBoV et l'adénovirus humain peut entraîner une maladie mortelle, suggérant que les interactions entre les virus des communautés virales peuvent conduire à une pathologie.

Tableau VIII :Différents viromes Humain respiratoires [289].

Groupe du Virus	Famille du virus	Genres / espèces viral
ADNdb	Adenoviridae	Adénovirus Humain, Adénovirus bovin A
	Iridoviridae	Virus Aedes taeniorhynchus iridescent
	Herpesviridae	HHV 1, 2, Herpèsvirus bovin 5, Herpèsvirus Cercopithécine 1, 2, 9, Herpèsvirus Suid 1
	Mimiviridae	Acanthamoeba polyphaga mimivirus
	Myoviridae	Haemophilus phage HP1, Aeromonas hydrophila phi Aeh1, Aeromonas phi 31, Escherichia coli phi CP073-4 prophage, Lactobacillus plantarum phi LP65, Mycobacterium phi Bxz1, Pseudomonas phi KZ, Staphylococcus phi Twort, Vibrio parahaemolyticus phi KVP40
	Papillomaviridae	HPV
	Phycodnaviridae	Chlorella virus ATCV-1, Chlorella virus FR483, Ectocarpus siliculosus virus 1, Paramecium bursaria Chlorella virus AR158
	Podoviridae	Streptococcus phage Cp-1, Brucella melitensis 16M BrucI
	Polyomaviridae	KI virus, WU virus
	Poxviridae	Amsacta moorei entomopoxvirus ‘L’, Melanoplus sanguinipes entomopoxvirus, Taterapox virus
	Siphoviridae	Bacillus subtilis phi SPBc2, Bacillus subtilis phi 105
	Unclassified phages	Bacillus cereus phage phBC6A51, Escherichia coli phi CP4-6 prophage, Escherichia coli phi QIN prophage, Escherichia coli phi Sp18 prophage, Mycobacterium phage CJW 1, Shigella flexneri phi Flex4 prophage, Xylella fastidiosa phi Xpd5
ADNsb	Anelloviridae	TTV, TTV-midi
	Parvoviridae	Adeno-associated virus, Human bocavirus
ARNdb	Non documenté	
ARNsb	Coronaviridae	Human coronavirus OC43, NL63, HKU, 229E
	Picornaviridae	Human rhinovirus, Human parechovirus

3. Rôle du virome respiratoire dans la symbiose : Bactériophages pulmonaires

Les phages sont des virus qui infectent spécifiquement les bactéries. Il est considéré comme le précurseur de la phagothérapie. L'étude réalisée par Willner et Al.[120] a mis en évidence la présence de 19 génomes de bactériophages dans les expectorations d'individus en bonne santé.

3.1. Efficacité des bactériophages face à une infection pulmonaire aiguë :

Pseudomonas aeruginosa est un pathogène opportuniste fréquemment retrouvé chez des patients atteints de mucoviscidose. A l'aide d'un modèle d'infection pulmonaire aiguë à *P. aeruginosa* chez la souris, une étude réalisée par D. Maura a testé l'efficacité d'un traitement par les bactériophages[290]. Les souris infectées par 10^7 bactéries développent une infection fatale en 48 heures. En revanche, les souris traitées 2 heures après le début de l'infection par 10^8 phages survivent à 100 %. Un traitement plus tardif de l'infection diminue les chances de survie des souris de manière drastique. Des résultats préliminaires montrent que l'inflammation pulmonaire (TNF α , IL6) est moins élevée lorsque les souris sont traitées par le bactériophage. De plus, un prétraitement avec des bactériophages 24 heures avant le début de l'infection permet également la survie des souris.

Ce qui conclut que les phages pulmonaires sont efficaces pour éliminer une infection pulmonaire.

3.2 Phagothérapie et traitement de quelques infections pulmonaires :

Une infection respiratoire causée par des bactéries résistantes aux antibiotiques peut être mortelle. Ces dernières années, des efforts considérables ont été consentis pour l'application thérapeutique des phages en tant qu'option de traitement alternative ou supplémentaire par rapport aux antibiotiques conventionnels. Les phages sont des virus parasites naturels de bactéries qui peuvent tuer l'hôte bactérien, y compris ceux qui sont résistants aux antibiotiques. La thérapie par phage inhalé implique le développement de formulations de phages stables convenant à l'administration d'aérosols, suivies d'études précliniques et cliniques pour évaluer l'efficacité, la pharmacocinétique et l'innocuité. La thérapie par phage inhalé a le potentiel de transformer la prévention et le traitement des infections respiratoires bactériennes, y compris celles causées par des bactéries résistantes aux antibiotiques[291].

4. Déséquilibres du Virome : dysbiose et maladies respiratoires :

4.1. Viroses respiratoires :

La plupart des infections à virus respiratoires sont des infections localisées au niveau de la muqueuse respiratoire. La porte d'entrée et l'organe cible étant confondus, l'incubation de la maladie est courte (quelques jours).

Toutes ces infections surviennent habituellement tôt dans l'enfance et durant la saison froide et humide. Les virus entrent par inhalation, se multiplient dans l'épithélium respiratoire et sont excrétés dans les sécrétions respiratoires. Ainsi, leur transmission se fait essentiellement par voie respiratoire, avec une forte contagiosité.

Nous distinguons : le virus de la grippe ou virus influenza, les paramyxoviridae (virus de la rougeole, virus des oreillons, VRS, virus parainfluenza, métapneumovirus), les adénovirus, les rhinovirus, les coronavirus, et les bocavirus.

A l'exception des adénovirus et des bocavirus (virus à ADN, nus) et des rhinovirus (virus à ARN nus), il s'agit de virus à ARN pourvus d'une enveloppe.

Leur diagnostic est presque toujours direct : - recherche d'Ag viraux sur prélèvements respiratoires (immunofluorescence) (de moins en moins) - recherche de l'ARN ou ADN génomique par biologie moléculaire « PCR ». Il existe de nouveaux tests diagnostiques «multiplex» qui permettent, sur un seul prélèvement respiratoire de rechercher plusieurs virus (et bactéries) simultanément par PCR.

4.1.1. Virus de la grippe ou virus influenza :

On parle chez l'homme de grippe « saisonnière » pour les virus qui circulent lors des épidémies annuelles (virus H1N1, H3N2, B) et de grippe « aviaire », pour les virus qui infectent principalement l'espèce aviaire, mais qui peuvent donner des cas sporadiques de transmissions humaines (virus H5N1, H7N9...)

Les virus de la grippe ou orthomyxovirus influenzae (virus influenza) appartiennent à la famille des Orthomyxoviridae. Il existe trois types de virus grippaux : A, B et C. Le virus de type A est le seul responsable de pandémies. Les espèces sensibles sont les mammifères terrestres et marins et surtout l'espèce aviaire qui représente LE réservoir de la diversité génétique virale.

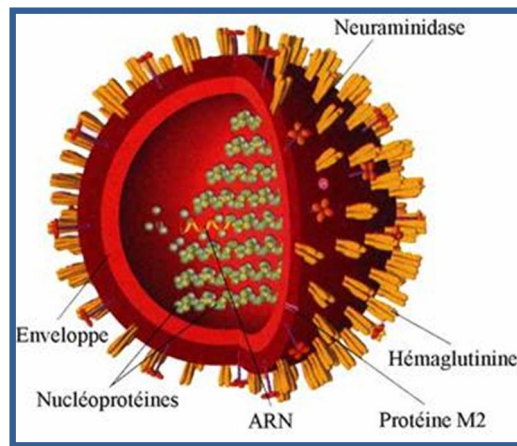


Figure 33: Virus de la grippe [163].

4.1.1.1. Génome viral :

Le virus de la grippe est un virus à ARN, enveloppé. L'ARN est présent sous forme segmentée (8 segments pour le type A). C'est ce caractère segmenté du matériel génétique du virus qui favorise les réassortiments génétiques (échanges de segments d'ARN).

4.1.1.2. Enveloppe virale :

L'enveloppe virale dérive de la membrane cytoplasmique de la cellule hôte. Elle porte deux glycoprotéines virales principales, en forme de spicules : l'hémagglutinine (H ou HA), et la neuraminidase (N ou NA).

Au total, 16 hémagglutinines et 9 neuraminidases sont recensées dans l'espèce aviaire, avec différentes combinaisons possibles HxNx.

L'hémagglutinine permet l'attachement du virus à la membrane cytoplasmique des cellules hôtes par l'intermédiaire d'un récepteur cellulaire qui est l'acide sialique.

La neuraminidase lyse l'acide sialique qui, en fin de cycle répliatif viral, retient les nouvelles particules virales bourgeonnant à la surface de la cellule ; elle permet ainsi leur détachement de la cellule. Elle est également la cible des principaux traitements antiviraux (inhibiteurs de neuraminidase comme le Tamiflu®).

L'infection entraîne la production d'anticorps (Ac) dirigés contre l'hémagglutinine et la neuraminidase. Ces anticorps sont dits « neutralisants » car ils vont s'opposer à la multiplication virale. C'est ce principe de production d'Ac qui est utilisé pour la vaccination.

4.1.1.3. Diversité génétique :

Après une épidémie de grippe HxNx, l'hiver suivant, la plupart des sujets ont des anticorps anti-Hx ou anti-Nx ce qui crée une barrière immunitaire vis-à-vis du virus de l'épidémie précédente.

Mais les virus influenza présentent une **diversité génétique** qui leur permet de contrer le système immunitaire.

Cette diversité génétique s'exprime selon 2 niveaux d'intensité :

- **Des modifications légères par mutation ponctuelle**, appelées « **glissement** » : elles sont à l'origine de **nouveaux variants**.
- **Des modifications importantes par réassortiment (échange de gène)** appelées « **cassure** » ou « **saut** » : elles sont à l'origine de **nouveaux sous-types** ; elles modifient complètement la constitution antigénique de la neuraminidase et/ou de l'hémagglutinine et sont responsables des pandémies.

4.1.1.4. Grippe aviaire :

Le réservoir aviaire des virus influenza A est constitué surtout par les oiseaux aquatiques, sauvages, migrateurs qui peuvent facilement contaminer les oiseaux domestiques (poules, canards). La grippe peut être hautement pathogène pour l'espèce aviaire ou au contraire totalement asymptomatique, comme chez le canard sauvage.

Sur les centaines de souches de virus grippaux aviaires A, certains ont provoqué des rares infections humaines (H5N1, H5N6, H5N8, H5N9 et H7N7, H7N9 et H9N9 et) par contact étroit avec la volaille ou l'environnement contaminé. La transmission interhumaine reste exceptionnelle.

4.1.1.5. Causes de pandémie :

Le risque pandémique persistant peut être associé à des réassortiments (en particulier chez le porc ; éventuellement chez l'homme), à la réémergence d'un sous-type ancien et pour lequel nous n'avons plus de mémoire immunitaire, ou à la transmission directe d'un virus de l'animal à l'homme.

4.1.1.6 Épidémiologie – Les grandes pandémies

La grippe est une maladie qui sévit essentiellement sous forme épidémique, d'importance inégale d'une année sur l'autre, entre octobre et avril (avec un pic le plus souvent fin janvier-début février).

Différents sites internet permettent de suivre l'évolution de la grippe (site de l'institut National de Veille Sanitaire (InVS), site du ministère des affaires sociales et de la santé).

Les épidémies de grippe saisonnière sont annuelles contrairement aux pandémies qui auraient lieu tous les 10 à 40 ans et affecteraient plus de la moitié de la population avec un taux de mortalité élevé.

4.1.1.7. Méthodes de diagnostic :

4.1.1.7.1. Diagnostic direct :

Il se fait, au début des signes cliniques, par écouvillonnage nasal (ne pas faire de prélèvement de gorge ; celle-ci n'est pas tapissée par l'épithélium respiratoire cilié et donc il n'y a pas de virus).

Ces virus sont fragiles, d'où l'importance du milieu de transport.

Le diagnostic direct repose soit sur l'inoculation sur culture cellulaire (non effectué en routine), soit sur la détection des Ag viraux (immunofluorescence, immunochromatographie), soit surtout sur la détection d'une fraction du génome viral par biologie moléculaire (PCR).

A noter qu'il existe des TROD (test rapide d'orientation diagnostique) qui peuvent être utilisés « au lit du malade » avec 1 résultat en 30mn (ex : Sofia® de chez Ingen ou BD Veritor® de BD). Ces tests sont de sensibilité variables (en moyenne 62%) : ils sont plus efficaces chez les enfants (charge virale élevée) et pour les types A. Leur spécificité est de 100%. Ils sont recommandés en période épidémique dans les collectivités de personnes âgées.

4.1.1.7.2. Diagnostic indirect (sérologie) :

Le sérodiagnostic (=sérologie) est inutile en pratique courante. Il se fait sur l'analyse de 2 sérums espacés de 3 semaines (on recherche une élévation significative du taux des anticorps) et le résultat arrive tardivement au moment de la convalescence.

4.1.2. Virus Parainfluenza :

Les virus parainfluenza appartiennent à la famille des Paramyxoviridae. Ils sont au nombre de 4 (PIV 1 à 4) et donnent des infections localisées à l'arbre respiratoire, à incubation courte. Ces infections surviennent dans la petite enfance, et représentent 25% des infections respiratoires du jeune enfant.

À côté de nombreuses infections inapparentes, les virus parainfluenza peuvent être responsables de rhinites, de laryngites et laryngo-trachéites, des bronchiolites et des pneumonies.

Le diagnostic est essentiellement fondé sur des méthodes de diagnostic direct rapide et s'effectue sur les sécrétions respiratoires (PCR ou recherche d'Ag viraux).

Le traitement est symptomatique.

4.1.3. Coronavirus :

La survenue récente, en 2002 à 2003, de l'épidémie de SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère), et l'identification de l'agent pathogène responsable, un coronavirus émergent dans la population humaine, ont conduit à un vif regain d'intérêt et une intensification importante des recherches sur ces virus. Les premiers coronavirus humains ont été identifiés dans les années **1960** dans le cadre d'infections respiratoires hautes d'allure bénigne. Ils ont été longtemps considérés comme un des agents principaux, avec les rhinovirus, du rhume banal. Même si rapidement, certains travaux ont suggéré leur implication dans des infections respiratoires plus graves, des pathologies entériques et neurologiques, ces virus sont longtemps restés un sujet marginal en médecine humaine. La plupart des données virologiques sur les coronavirus avant le SRAS intéresse le domaine vétérinaire, où ces virus peuvent être à l'origine d'infections graves avec de lourdes conséquences économiques sur les élevages de volailles et de porcs en particulier. Depuis 2003, 24 nouveaux coronavirus ont été identifiés, trois chez l'homme, dix chez les autres mammifères, et 11 chez les oiseaux. Le nombre de séquences de coronavirus référencées dans GenBank en juillet 2007 est de l'ordre de 3000, incluant 264 génomes complets de 25 espèces de coronavirus différents, soit une croissance exponentielle des données génétiques disponibles concernant ces virus[292]. Les recherches menées pour

identifier les réservoirs animaux du SARS-CoV1 ont mis en évidence le fort potentiel évolutif de ces virus, leur très large spectre d'hôtes, et leur importante diversité génétique.

4.1.3.1. Historique :

Le genre « coronavirus » a été créé en **1967** et a regroupé à partir de critères essentiellement morphologiques des virus animaux connus depuis les années 1930 (virus de la bronchite infectieuse ou IBV, virus de l'hépatite murine ou MHV, virus de la gastroentérite porcine ou TGEV) et des virus alors récemment identifiés chez l'homme (souches B814, 229E, OC43, OC48, 692)[293-295]. Le terme « coronavirus » évoque l'aspect en couronne des virions en microscopie électronique (*Figure 34*). La taxinomie virale a ensuite été régulièrement revue : l'ordre des **Nidovirales**, créé en 1996, regroupe actuellement trois familles, les **Coronaviridae**, les **Arteriviridae**, et les **Roniviridae**. Tous ces virus ont en commun l'organisation du génome ARN et la stratégie de réplication, mais ils diffèrent dans leur morphologie, la structure de leur capsid, et la taille de leur génome, qui va de 13 000 nucléotides pour les arterivirus à 31 000 nucléotides pour les coronavirus. La famille des Coronaviridae est constituée de deux genres, les **coronavirus** et les **torovirus**. Parmi les Nidovirales, seul le genre coronavirus comprend des virus identifiés chez l'homme[296]. Les coronavirus ont été divisés en trois groupes distincts nommés 1, 2 et 3, sur la base de données d'abord sérologiques, puis moléculaires. Le nombre d'espèces de coronavirus décrites a considérablement augmenté depuis 2003 et la classification s'est affinée. Les coronavirus des groupes 1 et 2 infectent les mammifères, dont l'homme ; et les coronavirus du groupe 3 constituent un groupe de virus aviaires. La place du SARS-CoV dans cette classification a beaucoup été débattue, les différentes analyses phylogéniques proposaient soit de le placer dans un quatrième groupe, soit dans un groupe 2 « élargi ». Finalement, cette dernière solution a été adoptée ; actuellement, le groupe 2 est subdivisé en 2a et 2b, et comprend le SARS CoV ainsi que tous les virus « SARS-CoV-like » ou SL-CoV décrits chez les différentes espèces animales[292, 297] (*Figure 35*). Les coronavirus humains (HCoV) sont au nombre de cinq : HCoV229E et HCoV-OC43, décrits dans les années 1960 ; le SARS-CoV, identifié en 2003 lors de l'épidémie de SRAS ; HCoVNL63, décrit en 2004 aux Pays-Bas, et enfin HCoV-HKU1, découvert en 2005 à Hong-Kong [298-301][7-10]. La chronologie des événements et l'histoire font que les coronavirus 229E et OC43 sont souvent désignés comme les coronavirus « classiques », alors que les HCoV NL63 et HKU1 sont désignés comme les « nouveaux » coronavirus. Le SARS-CoV, quant à lui, et tous les SL-CoV, forment un groupe à

part, et sont à l'origine de la majorité des publications scientifiques. Les HCoV 229E et NL63 appartiennent au groupe 1, les HCoV OC43 et HKU1 au groupe 2a, et les SARS-CoV et SL-CoV au groupe 2b. Tous ces virus ont été identifiés à partir de prélèvements respiratoires, soit après isolement en culture, soit directement à partir des prélèvements cliniques, par biologie moléculaire. HCoV-229E a été isolé en 1966 sur cellules rénales embryonnaires humaines et a été adapté à plusieurs types de cellules, dont les MRC5, cellules largement utilisées dans les laboratoires de virologie. HCoV-OC43 a été isolé en 1967 sur culture de trachée, puis, après passages sur cerveaux de souris, à la lignée HRT18 (carcinome rectal humain) ; HCoV-NL63 (souche Amsterdam 1) a été isolé en 2004 sur la lignée LLC-MK2, le SARS-CoV sur cellules Vero E6 ; seul HCoV-HKU1 à ce jour n'a jamais été isolé en culture cellulaire et a été uniquement caractérisé par biologie moléculaire. Il est important de noter qu'en dehors des souches prototypes, les coronavirus restent très difficiles à cultiver et il existe peu d'isolats. Rappelons enfin que ces virus sont des agents de classe 2, sauf le SARS-CoV qui nécessite un laboratoire de confinement de niveau 3 pour sa manipulation.

Le SARS-CoV-2 est une nouvelle souche de coronavirus qui a été détectée pour la première fois dans la ville de Wuhan, dans la province de Hubei, en République populaire de Chine - une ville de 11 millions d'habitants. L'épidémie a débuté sous la forme d'une pneumonie d'agent pathogène inconnu à la fin du mois de décembre 2019. Le 30 janvier 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré l'épidémie urgence de santé publique de portée internationale. L'OMS a recommandé que le nom provisoire de la maladie à l'origine de l'épidémie actuelle soit Maladie Respiratoire Aiguë à Coronavirus 2019-nCoV. Dans l'acronyme 2019-nCoV, "2019" est l'année où le virus a été détecté pour la première fois, "n" signifie "nouveau", et "CoV" correspond à la famille des coronavirus. Le 11 février 2020, l'OMS a finalement décidé de nommer le virus comme coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SARS-CoV-2), et la maladie causée par ce virus comme COVID-19 (Coronavirus disease identifié en 2019).

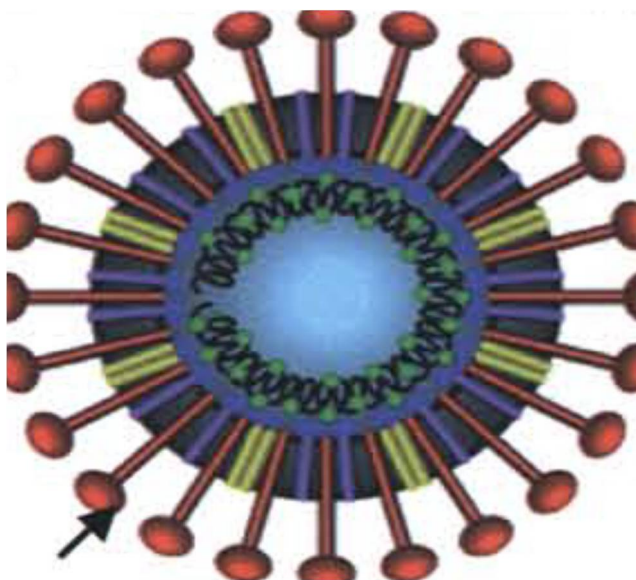
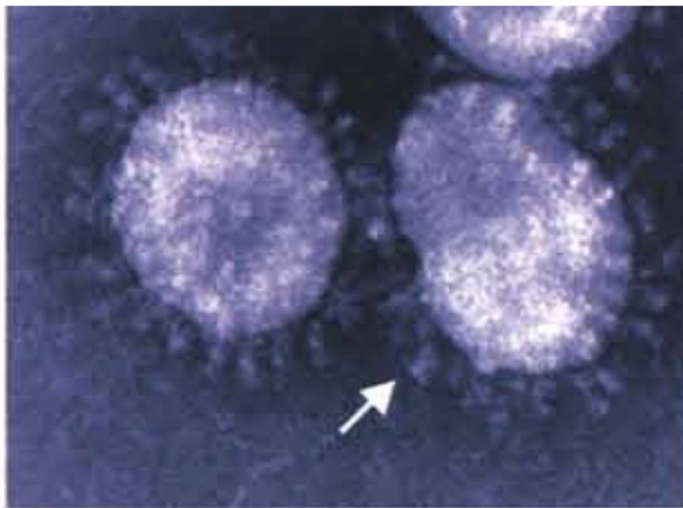


Figure 34: Particule de coronavirus en microscopie électronique [302].

L'aspect en couronne est dû à la présence de hauts spicules constitués de la protéine de surface S.

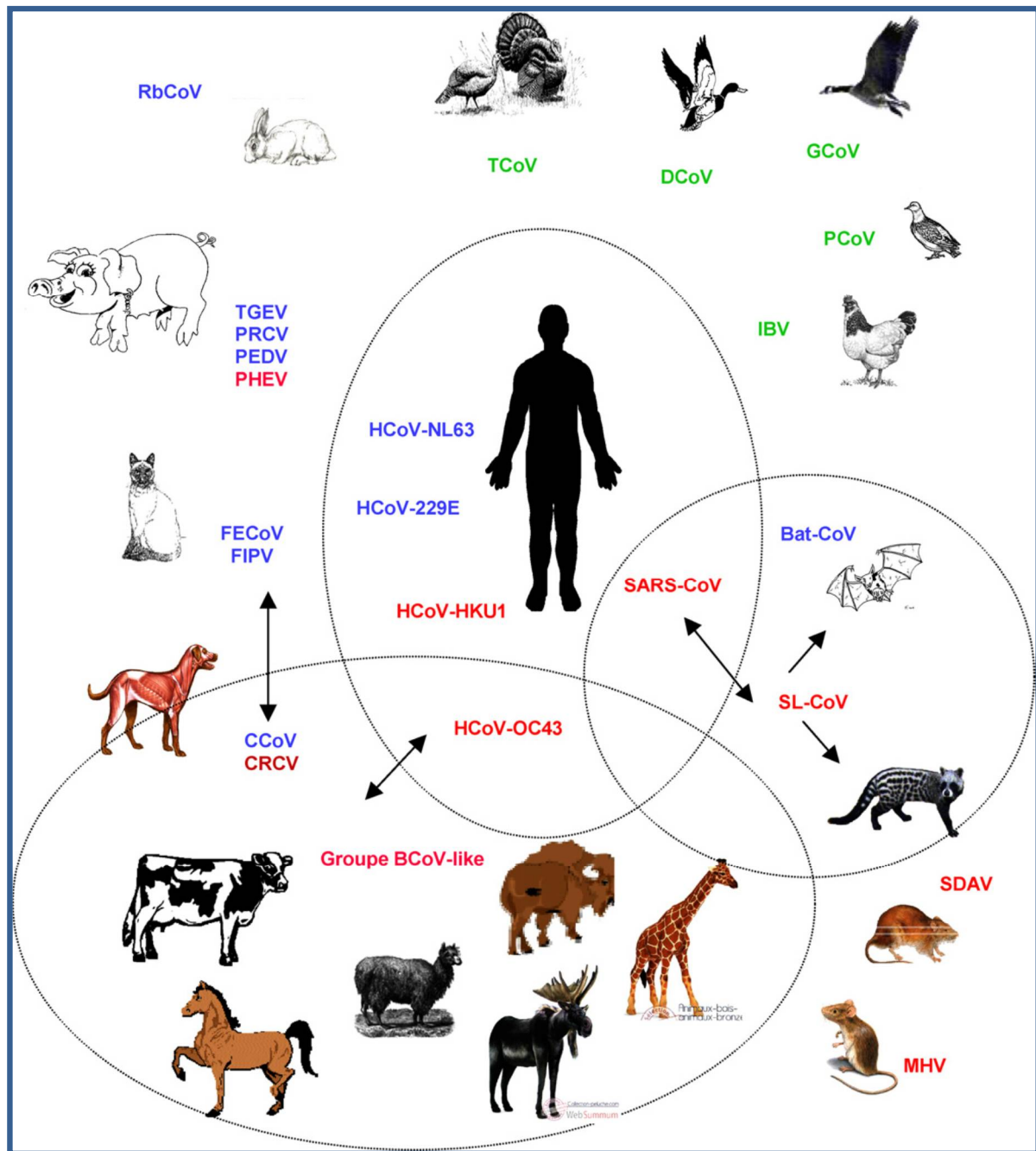


Figure 35: Spectre d'hôtes des différentes espèces de coronavirus [303].

Les coronavirus Du groupe 1 sont écrits en bleu, ceux du groupe 2, en rouge, et ceux du groupe 3 (coronavirus aviaires) en vert. Les flèches indiquent les hypothétiques franchissements de barrière.

4.1.3.2. Génome et évolution :

Le génome des coronavirus est une molécule d'ARN linéaire, non segmentée, directement infectieuse. Sa caractéristique principale est sa taille qui est de 27 à 31 000 nucléotides. Il s'agit du plus grand ARN viral connu. L'organisation génomique est conservée parmi toutes les espèces de coronavirus. Les deux premiers tiers du génome, soit environ 20 000 nucléotides, sont constitués de deux cadres de lecture ORF 1a et 1b chevauchant codant deux précurseurs protéiques d'une taille et d'une complexité sans précédent. Ces précurseurs sont clivés en 15 à 16 fragments qui forment le complexe de réplication. En aval, on trouve les quatre à cinq gènes codant les protéines structurales, dans un ordre précis et conservé (HE-S-E-M-N). Le génome des coronavirus comprend aussi des gènes codant des protéines non structurales dont la fonction n'est pas encore connue. La réplication des coronavirus dans les cellules eucaryotes est entièrement intracytoplasmique, elle fait appel à une stratégie particulière aboutissant à la synthèse discontinue d'ARN subgénomiques de taille décroissante, ayant tous la même extrémité 3'. La taille du génome et la complexité du mode de réplication ont longtemps été un obstacle à l'étude des coronavirus. Les récents progrès réalisés dans les études de génétique inverse et de biochimie structurale permettront probablement de répondre aux nombreuses questions sur la biologie de ces virus [304, 305]. L'importante plasticité du génome des coronavirus fait de ces virus des agents à fort potentiel évolutif. Les deux modes d'évolution majeurs des coronavirus sont les mutations et les recombinaisons (*Figure 35*). L'ARN génomique est répliqué par une ARN polymérase ARN dépendante (RdRp), dépourvue de système de correction d'erreur, et générant de nombreux mutants. Comme pour tous les virus à ARN, la population virale est hétérogène et possède une distribution en quasi-espèces. Cette distribution peut être vue comme une stratégie d'optimisation, en étant une structure permettant de disposer d'un réservoir de variants possédant les capacités de faire face aux changements environnementaux. Elle a été décrite pour plusieurs coronavirus non seulement dans le cadre d'infections persistantes, mais aussi d'infections aiguës[306-310]. La très grande taille du génome permet l'émergence de variants présentant de larges délétions, et permet l'utilisation de ces virus comme vecteurs viraux. L'exemple le plus connu est l'émergence du coronavirus porcin respiratoire ou PRCV, dans

les années 1980. Le PRCV est un variant spontané du coronavirus porcin entérique ou TGEV. Il présente une délétion en phase de 672 nucléotides (224 acides aminés) dans le gène codant la protéine S1. Une des conséquences biologiques de cette grande délétion est le changement de tropisme du virus qui, d'entérique pour le TGEV, est devenu respiratoire pour le PRCV[311]. Soulignons que, dans ce cas, l'émergence d'un variant a été bénéfique pour l'hôte. L'infection respiratoire à PRCV est peu symptomatique et bénigne, sa transmission respiratoire est facile et efficace, et elle permet l'acquisition d'une immunité croisée avec le TGEV, maladie entérique d'évolution grave chez les porcelets. L'autre mode évolutif des coronavirus est la recombinaison génétique. Ce phénomène est fréquent chez les virus à ARN positif, et semble favorisé chez les coronavirus, par le mode discontinu de la transcription. La recombinaison correspond à l'échange de matériel génétique, elle peut être homologue si elle a lieu entre deux génomes de coronavirus, ou hétérologue si elle intéresse d'autres gènes viraux ou cellulaires. De nombreuses formes recombinantes ont été décrites in vitro et in vivo chez les coronavirus. Par exemple, Herrewegh et al. ont montré que les coronavirus félins de type II sont le résultat d'une double recombinaison entre coronavirus félins de type I et coronavirus canins, faisant suite à un franchissement de barrière d'espèces dans le sens chien–chat [312]. L'importante capacité évolutive des coronavirus a été mise en lumière par l'émergence du SARS-CoV et du SARS-CoV2 a relancé les études chez les autres membres de cette famille.

4.1.3.3. Transmission et circulation :

La connaissance des modes de transmission constitue l'un des éléments les plus importants pour la prévention des infections respiratoires virales, et cela d'autant plus qu'il n'existe pas encore de traitement spécifique pour beaucoup d'entre elles. Les durées d'incubation des infections à coronavirus humains sont courtes : de l'ordre de trois jours pour les CoV classiques, et de deux à quatorze jours pour le SARS-CoV. Les durées d'excrétion virale dans les voies respiratoires sont moins bien connues, l'ARN des HCoV classiques est détectable pendant environ 14 jours dans les voies respiratoires[313]. L'ARN du SARS-CoV peut être détecté par RT-PCR dans les sécrétions respiratoires, les selles, et les urines des patients jusqu'à environ 30 jours après le début des signes cliniques. Cependant, l'isolement en culture

de formes infectieuses n'a pas été possible à partir de ces prélèvements après trois semaines de maladie[314]. L'apparente dissociation des résultats moléculaires et cellulaires peuvent être le fait d'un manque de sensibilité des systèmes de culture, ou la neutralisation des formes infectieuses par l'immunité locale. La transmission des CoV se fait principalement de façon directe par les gouttelettes de sécrétions oropharyngées dispersées par la toux d'une personne infectée et symptomatique. Au cours du SRAS, les personnes infectées étaient essentiellement celles qui avaient eu un contact rapproché avec un cas (vie commune ou prise en charge). Le port de masque et le lavage des mains sont les mesures de prévention les plus efficaces[315]. La dissémination virale aérienne semble peu fréquente ainsi que la transmission indirecte « manuportée » ; cependant, ces voies de transmission doivent être prises en compte pour le contrôle des épidémies, notamment en milieu de soins. Les études de « survie » ou de maintien de l'infectiosité dans l'air sont rares et difficiles. L'absence de standardisation et de maîtrise de nombreux paramètres rendent difficilement comparables les données de la littérature. Quoi qu'il en soit, les coronavirus perdent leur infectiosité au contact des désinfectants et fixateurs communément utilisés[316]. Le nombre de cas secondaires à partir d'un cas index n'a été étudié que dans le cadre du SRAS en 2003. Ce virus est modérément contagieux, avec un nombre moyen de cas secondaires estimé de 2,2 à 3,6. Cependant, des événements de super propagation avec plusieurs dizaines de cas secondaires ont été décrits, et ont joué un rôle important dans la diffusion de la maladie[316]. Le SRAS constitue une histoire particulière au sein des infections à coronavirus ; cette épidémie a été particulièrement bien documentée. Elle a été divisée rétrospectivement en trois périodes décrites plus haut. La phase précoce consiste en l'émergence de plusieurs cas de pneumopathies atypiques chez des individus sans lien épidémiologique dans la province de Canton. La phase intermédiaire débute par une épidémie nosocomiale hospitalière (106 cas secondaires à partir d'un patient index). La phase tardive correspond à la diffusion mondiale de l'épidémie à partir de l'hôtel Métropole à Hong Kong. Dans cet hôtel, un patient index contaminera 12 personnes logeant au même étage, et en transfert vers des destinations variées. L'alerte mondiale est donnée par l'OMS le 12 mars 2003. Environ 8000 cas probables et 800 décès ont été déclarés, la grande majorité en Chine. Le taux de mortalité estimé est égal à 0 % pour les sujets de moins de 35 ans, de 7 % pour les sujets de 35 à 65 ans, et de 47 % chez les sujets de plus de 65 ans. La fin de la transmission interhumaine est déclarée par l'OMS en

juillet 2003, elle a été obtenue grâce aux mesures sanitaires drastiques appliquées dans les différents pays. En France, l'institut de veille sanitaire a été chargé de la surveillance et de l'investigation épidémiologique nationale des cas de SRAS. En mai 2003, 426 cas possibles ont été notifiés, sept ont été considérées comme probables et seulement quatre ont été confirmés par la biologie[317]. Depuis juillet 2003, plusieurs cas de contamination de laboratoire ont été rapportés en Asie. Enfin, les rapports épidémiologiques émanant Guangdong Center for Disease Control and Prevention ont rapporté qu'en janvier 2004, soit six mois après la fin de l'épidémie, quatre patients ont été hospitalisés pour une infection bénigne par le SARS-CoV. L'étude moléculaire de ces souches a conclu qu'elles dérivait de la même source que les souches épidémiques de 2002 à 2003[318]. Ces résultats sont importants car ils montrent que la réémergence du SARS-CoV reste possible, et doit faire l'objet d'une surveillance, notamment dans cette région du monde, où d'autres virus respiratoires potentiellement émergent circulent largement. Le diagnostic virologique des infections respiratoires même bénignes est un élément central de cette surveillance. Concernant les autres coronavirus humains, des données épidémiologiques anciennes étaient disponibles avant le SRAS pour les coronavirus classiques 229E et OC43. Parmi toutes les souches isolées dans les années 1960, seules celles-ci ont été maintenues en culture et étudiées. Ces données proviennent des grandes études d'épidémiologie descriptive menées notamment aux États-Unis dans les années 1970 [319-322]. Ces études ont montré que les HCoV représentaient un groupe de pathogènes respiratoires importants pour tous les groupes d'âge. Ils sont, avec les rhinovirus, les principaux agents des infections respiratoires hautes, et sont aussi impliqués dans les infections respiratoires basses (bronchite, bronchiolite, pneumopathies, exacerbations d'asthme). Les primo-infections surviennent dans les premières années, et les réinfections sont fréquentes toute au long de la vie. Ces réinfections sont symptomatiques dans environ 45 % des cas. Le taux d'infection est relativement uniforme dans tous les groupes d'âge ; cette situation est particulière, et diffère de celle observée pour des virus respiratoires comme VRS, pour lequel les taux d'infection diminuent avec l'âge. Les coronavirus classiques circulent sur un mode épidémique, le plus souvent entre janvier et mai dans les zones à climat tempéré. Le caractère cyclique et alternatif des souches 229E et OC43 avait été souligné, ainsi que l'existence probable d'autres sérotypes, suggérée par l'utilisation combinée de plusieurs techniques sérologiques telles que la fixation du complément,

l'inhibition de l'hémagglutination, et la séroneutralisation[323]. Concernant les nouveaux coronavirus NL63 et HKU1, leur identification récente rend compte d'un nombre réduit de données épidémiologiques. Plusieurs points sont à souligner concernant leur découverte. Le HCoV-NL63 est un coronavirus de groupe 1 découvert trois fois par trois équipes différentes [301, 324, 325]. La « paternité » de ce virus revient cependant à Lia van der Hoek et al. qui ont identifié ce virus par une technique moléculaire originale à partir d'un prélèvement respiratoire d'un nourrisson de sept mois hospitalisé pour bronchiolite en janvier 2003. La souche prototype a été appelée Amsterdam 1[301]. Une autre équipe hollandaise a identifié le même virus à partir d'un prélèvement respiratoire réalisé en 1988 chez un garçon souffrant d'une pneumopathie[325]. Cette observation, et d'autres études rétrospectives ont montré que NL63 n'était pas un virus émergent, mais un virus circulant déjà dans la population humaine, et nouvellement identifié. Certains auteurs pensent qu'il s'agit peut-être de la souche B814, isolé dans les années 1960, et perdue ensuite en laboratoire[301, 325-331]. Le HCoV-HKU1, lui, est un coronavirus du groupe 2a, découvert à Hong Kong en 2005, chez un patient de 71 ans hospitalisé pour une pneumonie. Ce virus a été caractérisé sur le plan moléculaire, et n'a pas encore été adapté à la culture cellulaire. La même équipe a ensuite déterminé trois génotypes différents A, B, et C de HCoV-HKU1, le génotype C étant un recombinant des génotypes A et B[299, 332]. Là encore, ce virus n'est pas responsable d'une maladie nouvelle, seule sa connaissance est émergente[333-335]. En 2006 et 2007, un certain nombre d'études a été publié sur la circulation des quatre HCoV hors SARS-CoV. Ces études sont peu comparables dans la mesure où un grand nombre de paramètres diffèrent d'une étude à l'autre : région, saison, population cible (enfants, adultes, hospitalisés ou non, terrain immunitaire), et méthodes de détection moléculaire utilisées. Elles ont néanmoins confirmé le caractère épidémique des infections à coronavirus, à la jonction hiver-printemps (pic en février). Les quatre HCoVs co-circulent, avec cependant des variations dans la distribution des différentes espèces selon la géographie et les années. Le caractère annuel régulier des épidémies reste à étudier. Les coronavirus sont en général placés en quatrième ou cinquième position dans la détection des virus respiratoires, derrière les rhinovirus, le VRS, le métapneumovirus humain (hMPV) et les virus influenza ; avec une fréquence équivalente à celle des virus parainfluenza (Figure 24). Le taux de détection moléculaire dans les prélèvements va de 3 à 11 %[336-342].

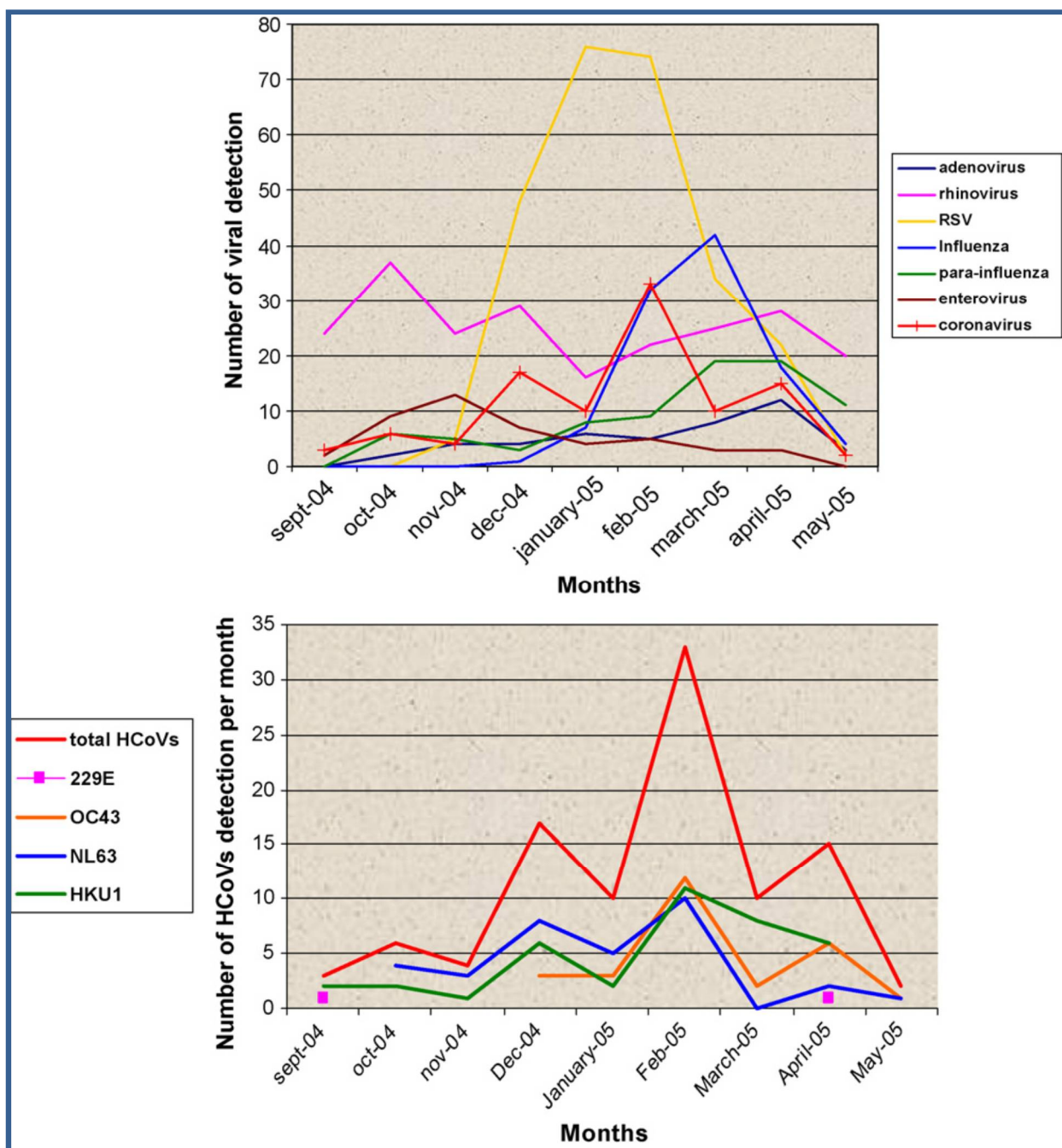


Figure 36: nombre de virus détectés dans les échantillons respiratoires prélevés de septembre 2004 à mai 2005 en Basse-Normandie, et répartition des différents coronavirus humains (229E, OC43, NL63, et HKU1) trouvés dans ces échantillons respiratoires [342].

4.1.3.4. Détection des coronavirus humains :

La détection des HCoV est réalisée dans un nombre restreint de laboratoires de virologie, et uniquement sur des prélèvements respiratoires. Les techniques moléculaires sont les méthodes de choix pour la détection des HCoV, virus difficilement cultivables, et pour lesquels il n'existe pas d'anticorps spécifiques validés pour une utilisation à visée diagnostique. La détection de l'ARN des HCoV est réalisée par RT-PCR, suivie soit d'une PCR nichée, soit d'une hybridation moléculaire confirmant la spécificité du produit amplifié. Actuellement, comme pour tous les virus, ces techniques ont tendance à être remplacées par des PCR en temps réel, qui présentent l'avantage de réaliser une amplification spécifique en une seule réaction et en tube fermé. Il existe de nombreuses techniques originales publiées pour chaque espèce de HCoV depuis de nombreuses années. Cependant, l'identification de nouveaux coronavirus (HCoV NL63 et HKU1) et la mise en évidence pour certains de différents génotypes rendent de plus en plus complexe la détection de ces virus. La disponibilité de séquences de plus en plus nombreuses et d'origine géographique diverse permet d'apprécier la diversité génétique de ce groupe de virus, et d'affiner le choix des amorces d'amplification. L'objectif principal d'un outil de détection des HCoV est de disposer d'une technique fiable, sensible, et dont le coût et la faisabilité reste raisonnable. Deux principales stratégies sont développées. La première consiste à développer des techniques « consensus », contenant des amorces choisies dans la région du génome la plus conservée au sein des groupes 1 et 2 des coronavirus, soit le premier cadre de lecture (ORF1a/b). Ces amorces contiennent un nombre variable de positions dégénérées, de façon à amplifier en théorie les 4, voire les 5 HCoV. L'autre stratégie est le développement de techniques dites multiplex, utilisant simultanément, dans le même mélange réactionnel plusieurs couples d'amorces spécifiques des différents HCoV. Les régions du génome choisies sont en général les gènes de structure N ou M. Cette stratégie reste encore difficile à appliquer aux techniques temps réel. Elle semble néanmoins plus sensible que les techniques consensus[342, 343]. Concernant le SARS-CoV, il existe deux techniques commerciales de PCR temps réel (Real Art HPA Coronavirus LC kit, Artus, et Light Cycler SARS-CoV quantification kit Roche), ces techniques ont été développées à partir des souches circulant en 2003, elles devront être réévaluées en cas de résurgence de ce virus.

La détection des HCoV hors SARS-CoV sur d'autres prélèvements tels que les selles est possible, mais uniquement dans le cadre d'études visant à clarifier leur rôle dans la survenue de pathologies digestives. Rappelons que les selles ont constitué le meilleur prélèvement pour le diagnostic virologique du SRAS[314]. La détection des HCoV hors SARS-CoV est utile notamment pour un diagnostic virologique précis des infections respiratoires dans le cadre hospitalier, regroupant la majorité des formes sévères, elle reste cependant lourde à mettre en place, et ne constitue pas toujours une priorité, étant donné le nombre grandissant de virus identifiés dont l'étude est importante à développer.

4.1.3.5. Pathologies liées aux coronavirus humains :

Les HCoVs sont essentiellement étudiés dans le cadre d'infections respiratoires. Leur implication précise dans des pathologies digestives et neurologiques chez l'homme est encore controversée. Les HCoV sont détectables dans les selles. Ils ont été mis en cause dans les entérocolites nécrosantes du nourrisson dans les années 1980, et dans les diarrhées aiguës et chroniques, suite à l'observation en microscopie électronique de particules virales dans les selles : ces particules à la morphologie caractéristique ont été alors désignées sous le nom de human enteric coronavirus (HEVC) ou coronavirus-like particules (CVLPs)[344, 345]. L'ARN des HCoV est détectable dans les selles de patients présentant des infections respiratoires à HCoV accompagnées de signes digestifs[334]. S'agit-il seulement d'une excrétion digestive ou de la détection d'un agent responsable des symptômes entériques ? Il faut noter qu'un certain nombre de coronavirus animaux sont responsables d'authentiques pathologies entériques graves, avec une mortalité importante, notamment chez les nouveau-nés. Concernant le système nerveux central, les HCoV font partie de la longue liste d'agents potentiellement responsables de pathologies démyélinisantes, notamment de la sclérose en plaque (SEP). Certaines études ont montré le caractère neuroinvasif des HCoV classiques et suggèrent l'existence d'infections persistantes dans le tissu cérébral[346, 347]. Rappelons que le paradigme de la SEP est l'encéphalomyélite induite par l'infection expérimentale de souris par certaines souches neurotropes de MHV.

Les HCoV sont essentiellement responsables d'infections respiratoires. Comme de nombreux virus, leur responsabilité n'est pas toujours prouvée par le contrôle des critères du postulat de Koch adapté aux virus par Rivers en 1937 (ensemble de six critères établissant un virus comme cause de la maladie). Cependant, certaines preuves directes ou indirectes ont pu être apportées pour les coronavirus classiques et les infections respiratoires hautes (inoculation à des volontaires sains), pour HCoV-HKU1 et les infections respiratoires basses (séroconversion), et pour le SARS-CoV (inoculation expérimentale à l'animal)[348, 349]. Les études récentes montrent que les patients infectés par un HCoV hors SARS-CoV peuvent présenter une infection respiratoire haute (rhinite, laryngite, otite) ou basse (bronchite, bronchiolite, ou pneumopathies)[327-330, 336-338, 340-342]. Quelques particularités ont été soulignées dans certaines études, comme l'association plus fréquente de l'infection par HCoV-NL63 et la survenue de laryngite. La gravité de ces infections semble surtout déterminée par le terrain du patient. En population générale, les infections à HCoV sont le plus souvent d'évolution bénigne, et ne se distinguent cliniquement pas de l'infection par d'autres virus respiratoires ; en milieu hospitalier, il est à noter qu'un tiers des enfants présentant une infection respiratoire à HCoV est porteur d'un terrain fragilisé (antécédent d'atopie, asthme, immunodépressions diverses, malformations congénitales variées)[336, 338]. Il reste encore des interrogations sur le cadre nosologique précis de l'infection par HCoV-HKU1 : absence d'association avec la survenue de signes de bronchiolite chez l'enfant, signalement de symptômes neurologiques (convulsions), et détection dans les voies respiratoires et les selles chez des sujets asymptomatiques immunodéprimés (infection persistante ?)[341]. Le coronavirus humain le plus pathogène est le SARS-CoV. Au cours de cette infection, après une incubation silencieuse de deux à dix jours, le tableau clinique débute par un syndrome pseudo-grippal banal associant de la fièvre et des signes généraux à type de frissons, courbatures, asthénie, et anorexie. Après quatre à six jours, la période d'état s'installe et est marquée par l'apparition de signes respiratoires (toux, dyspnée) accompagnés parfois de signes pharyngés. Les manifestations digestives sont présentes dans environ 30 % des cas (pourcentage variable selon les séries publiées) et associent diarrhées, vomissements, et douleurs abdominales. L'examen et la radiographie pulmonaire révèlent une pneumopathie soit focalisée soit diffuse. Chez un patient sur cinq environ, l'évolution est défavorable et est

marquée par l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire grave nécessitant une ventilation assistée. Cette aggravation de la symptomatologie se fait alors qu'une réponse immunitaire s'est mise en place, suggérant un mécanisme immunopathologique. De nombreux patients atteints de SRAS ont reçu divers protocoles incluant ribavirine et corticoïdes. L'issue se fait soit vers la mort par défaillance multiviscérale, soit vers la guérison. Chez certains patients, des signes de fibrose pulmonaire séquellaires visible au scanner ont été décrites après plusieurs mois d'évolution. Il est à noter que des cas d'infections peu symptomatiques par le SARS-CoV ont été décrites[350, 351].

4.1.3.6. Coronavirus SARS-CoV-2 :

4.1.3.6.1. Epidémiologie :

Le SARS-CoV-2 est une nouvelle souche de coronavirus qui a été détectée pour la première fois dans la ville de Wuhan, dans la province de Hubei, en République populaire de Chine une ville de 11 millions d'habitants. L'épidémie a débuté sous la forme d'une pneumonie d'agent pathogène inconnu à la fin du mois de décembre 2019. Le 30 janvier 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré l'épidémie urgence de santé publique de portée internationale. L'OMS a recommandé que le nom provisoire de la maladie à l'origine de l'épidémie actuelle soit Maladie Respiratoire Aiguë à Coronavirus 2019-nCoV. Dans l'acronyme 2019-nCoV, "2019" est l'année où le virus a été détecté pour la première fois, "n" signifie "nouveau", et "CoV" correspond à la famille des coronavirus. Le 11 février 2020, l'OMS a finalement décidé de nommer le virus comme coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SARS-CoV-2), et la maladie causée par ce virus comme COVID-19.

4.1.3.6.2. Transmission de SARS-CoV-2 :

La transmission de SARS-CoV-2 se fait par les mécanismes suivants :

- Le plus souvent, elle se propage de personne à personne parmi les contacts proches (environ 1,8 mètre).
- La propagation de personne à personne se fait principalement par les gouttelettes respiratoires produites lorsqu'une personne infectée tousse ou éternue, comme c'est le cas pour la grippe et d'autres agents pathogènes respiratoires.

- Ces gouttelettes peuvent atterrir dans la bouche, le nez ou les yeux des personnes qui se trouvent à proximité ou être inhalées dans leurs poumons.
- La personne peut contracter le SARS-CoV-2 en touchant une surface ou un objet sur lequel se trouve le virus (fomites) et en se touchant ensuite la bouche, le nez ou éventuellement les yeux.
- Généralement, avec la plupart des virus respiratoires, on pense que les gens sont les plus contagieux lorsqu'ils sont les plus symptomatiques (les plus malades). Avec le SARS-CoV-2, cependant, ils ont été signalés des cas de propagation d'un patient infecté asymptomatique à un contact proche. (Centres de contrôle et de prévention des maladies, 2020) [352].

4.1.3.6.3. Maladie Respiratoire Aiguë à SARS-CoV-2 :

La Maladie Respiratoire Aiguë à CoV 2019 a une période d'incubation de 2 à 14 jours avant l'apparition des symptômes. Donc si une personne a été exposée au virus mais n'a pas développé de symptômes dans les 14 jours, elle peut être considérée comme non infectée.

En ce qui concerne les infections à CoV 2019 confirmées, les maladies signalées vont de personnes ne présentant que peu ou pas de symptômes à des personnes gravement malades et mourantes. Les symptômes peuvent comprendre (lors de l'admission à l'hôpital)[353]:

- Fièvre (>80 % des patients)
- Toux (>80 %)
- Essoufflement (31%)
- Douleurs musculaires (11%)

La maladie peut également se manifester par des symptômes bénins seulement, notamment : fièvre légère, toux, malaise, rhinorrhée, maux de gorge sans aucun signe avant-coureur, comme l'essoufflement ou la difficulté à respirer, augmentation des sécrétions respiratoires (c'est-à-dire crachats ou hémoptysie), symptômes gastrointestinaux tels que nausées, vomissements et/ou diarrhée et sans modification de l'état mental (c'est-à-dire, sans confusion ni léthargie).

Les données préliminaires font état d'un taux de létalité de 11 % chez les patients hospitalisés. Des complications sont survenues chez 33 % des patients, notamment : syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (17 %), atteinte rénale aiguë, lésion respiratoire aiguë, choc septique et pneumonie associée au ventilateur [353].

Les facteurs de risque des maladies graves ne sont pas encore clairs, bien que les patients âgés ou ceux qui présentent des comorbidités (diabète, hypertension, maladies cardiovasculaires, cancer) puissent être plus exposés. Dans les cas les plus graves, l'infection peut provoquer une pneumonie, un syndrome respiratoire aigu sévère, une insuffisance rénale et même la mort [354].

4.2. Virome et maladies respiratoires chroniques et tumoral :

Les infections respiratoires virales ne donnent lieu qu'à des affections modérées et limitées dans le temps qui s'inscrivent dans l'éducation immunitaire du nourrisson. Cependant, les infections des voies respiratoires inférieures et la sensibilisation atopique ont été identifiées comme deux facteurs de risque indépendants pour le développement d'un syndrome broncho-obstructif.

4.2.1. Virome et asthme :

La plupart des études épidémiologiques soulignent l'association entre la symptomatologie sifflante secondaire à une agression virale durant la petite enfance et le risque ultérieur de développement d'un asthme. Le développement des techniques moléculaires d'identification virale a permis d'élargir considérablement l'identification des différents virus en cause. La réponse antivirale implique les cellules de l'immunité amenant la synthèse et la libération de médiateurs immuno-inflammatoires, la cellule épithéliale bronchique y participe également.

4.2.1.1 Virus et sifflements de l'enfance :

4.2.1.1.1. Infections virales responsables de sifflements chez le jeune enfant :

En Normandie, chez l'enfant hospitalisé pour une bronchiolite aiguë, le VRS est trouvé dans 64,1 % des cas, le RV (Rhinovirus) dans 26,8 %, hMPV dans 7,6 % et les virus parainfluenza (PIV) dans 3,4% [355]. La définition de l'asthme préscolaire est certes clinique mais le phénotype viro-induit reste le plus fréquent à ces âges. Il a le plus souvent un bon pronostic à

long terme. Ainsi, dans la cohorte de Tucson, l'infection à VRS augmente le risque de sifflement persistant à l'âge de six ans, mais ce facteur n'est plus significatif dès l'âge de 13 ans. Les infections virales sévères pourraient endommager le poumon immature et entraîner un remodelage tissulaire ou encore promouvoir une réponse immune génératrice d'une inflammation persistante des voies aériennes particulièrement chez les sujets ayant un terrain particulier. Pour certains, une altération de la fonction respiratoire pourrait précéder l'expression des premiers symptômes respiratoires, faisant de cette perturbation fonctionnelle plus une cause qu'une conséquence de l'asthme. Ainsi, récemment cette même équipe montre que l'existence d'une fonction respiratoire perturbée chez le nourrisson est associée au risque de syndrome obstructif à l'âge adulte [356].

4.2.1.1.2. Etudes épidémiologiques montrant le lien entre les viroses respiratoires et l'asthme :

Aux États-Unis, un quart des enfants nés dans le Tennessee entre 1995 et 2000 (total de 95 310) ont été inclus dans la cohorte Tennessee Asthma Bronchiolitis Study (TABS) et évalués à l'âge de cinq ans et demi [357]. Au sein de celle-ci, une naissance quatre mois avant le pic épidémique hivernal est associée à une augmentation du risque de 29 % de développer un asthme ultérieurement, ces résultats sont confirmés sur les cinq années du recueil alors que les épisodes épidémiques ont vu un glissement temporel parfois de six semaines d'une année à l'autre. Enfin, sur ces cinq saisons, il a été constaté, d'une part, une progression de l'incidence annuelle des bronchiolites et, d'autre part, une augmentation strictement parallèle du risque cumulé d'asthme à l'âge de cinq ans. L'âge du nourrisson lors du pic épidémique hivernal est donc un facteur de risque d'asthme au moins comparable, sinon supérieur, aux autres facteurs connus.

4.2.1.1.3. Différents virus responsables de sifflements viro-induits :

À l'âge d'un an, 82 % des nourrissons de la cohorte TABS [357] n'ont pas eu de consultation médicale pour bronchiolite, 14 % ont eu une bronchiolite en période épidémique à VRS, 4 % une bronchiolite en période où prédominent le RV. Le diagnostic de bronchiolite par un médecin durant la prime enfance est associé au doublement du risque d'avoir un asthme infantile, ce risque diffère avec la saison d'apparition de la bronchiolite. Comparée à la

période du VRS, une bronchiolite s'exprimant durant les mois où prédominent le RV est associée à une augmentation de 25% du risque estimé d'asthme infantile [358]. Le VRS reste bien l'agent majeur des bronchiolites hospitalisées, mais la même gravité dans la sémiologie d'atteinte par les RV est prédictive d'un asthme ultérieur alors que chez le sujet non prédisposé le RV reste l'agent étiologique principal du rhume banal et rarement responsable d'une détresse respiratoire intense. L'analyse de données de patients hospitalisés pour atteintes respiratoires sifflantes, stratifiées selon l'âge et le mois de survenue, le statut atopique, permet d'identifier deux populations [359]. Les enfants de moins de trois ans sont principalement hospitalisés entre décembre et mars, avec un taux d'identification virale supérieur à 80 % où le VRS domine sans que ces patients soient plus atopiques que les témoins. Ceux âgés de trois à 18 ans sont hospitalisés particulièrement de septembre à novembre, l'identification virale est plus faible à 60%, quasiment exclusivement de RV, et plus spécifiquement par rapport aux témoins le terrain atopique prédomine (taux d'IgE et sensibilisation). Une synergie entre l'exposition allergénique et l'agression virale est probable.

4.2.1.1.4. Relation entre les sifflements viro-induits de la petite enfance et le développement ultérieur d'un asthme :

La relation entre les sifflements viro-induits de la petite enfance et le développement ultérieur d'un asthme dépend du virus en cause au sein d'une population d'enfants à risque atopique.

Ainsi dans la cohorte américaine COAST, l'Odd Ratio (OR) d'asthme ultérieur est de 3,0 si l'infection est à VRS et 6,6 lors de RV. De plus, 63 % des nourrissons de moins de un an ayant sifflé lors de la saison hivernale continueront à le faire à trois ans, alors que 20 % de ceux qui n'ont pas sifflé durant leur première année le feront à l'âge de trois ans [360]. Ces données ont été confirmées par le suivi à six ans, les infections respiratoires par RV responsables de respiration sifflante au cours de la petite enfance constituent le facteur prédictif le plus significatif de développement d'un asthme [361].

4.2.1.2. Interactions entre l'infection virale et l'atopie :

4.2.1.2.1. Infection virale et risque allergique :

Il y a peu d'argument pour penser qu'une infection virale précoce induise directement une atopie. Une méta-analyse retenant des critères stricts de diagnostic de la bronchiolite à VRS, (excluant notamment les études portant sur les enfants âgés de plus d'un an et celles ne disposant pas de preuve virologique) souligne que les sifflements récurrents ne sont ni en rapport avec une élévation ultérieure du risque atopique, ni liés à une fréquence plus élevée des antécédents familiaux d'atopie [362]. Cependant, une étude suédoise cas-témoins portant sur le suivi à 18 ans d'enfants hospitalisés pour bronchiolite à VRS avant l'âge de six mois, souligne une augmentation de prévalence conjointe de l'asthme (39 % versus 9 %) et de l'atopie (41 % versus 14 %) chez les enfants hospitalisés par rapport aux témoins [363]. Cette différence serait le fait soit d'un mécanisme initiateur de la bronchiolite sévère vers l'asthme ; soit au contraire un facteur protecteur de l'absence infection sévère VRS chez les nourrissons non hospitalisés sur la survenue de l'asthme et de l'allergie.

4.2.1.2.2. Infection virale et orientation TH2 :

L'orientation de la réponse immunitaire T vers le phénotype TH2 ferait intervenir les lésions épithéliales permettant une exposition accrue aux aéro-allergènes, l'augmentation des lymphocytes T produisant l'interleukine (IL) après stimulation par certains aéro-allergènes serait un phénomène acquis en raison du système immunitaire encore modulable.

L'analyse du profil de cytokines et de chémokines, dans les sécrétions nasopharyngées, selon le statut virologique et l'âge du nourrisson montre qu'il existe une fenêtre de vulnérabilité. Un nourrisson infecté par le VRS durant ses trois premiers mois a des concentrations locales plus importantes d'IL-4 en comparaison à des enfants plus âgés. Ce profil TH2 est retrouvé chez les nourrissons de moins de trois mois infectés par le virus influenza et les PIV. Cela suggère que les virus orientent les réponses immunitaires locales vers des réponses de type TH2 chez le nourrisson. Par conséquent, la réponse immunitaire adaptative est dépendante de l'âge, le VRS n'étant pas l'unique responsable d'une orientation vers une réponse de type TH2 post-virale [364].

L'orientation TH2 favorisait une sensibilisation par des aéro-allergènes présents dans le proche environnement. Au sein d'une cohorte néonatale d'enfants à risque, une corrélation positive a été retrouvée entre la prévalence d'une sensibilisation ou d'un asthme et le portage viral dans les deux premières années de vie [365]. À l'inverse, un terrain atopique préexistant aux infections virales pourrait être responsable de l'augmentation de la fréquence des infections. Ainsi, le risque d'asthme persistant à l'âge de cinq ans semble n'être augmenté après une bronchiolite aiguë qu'en présence de tests cutanés positifs avant l'âge de deux ans [366]. Il existe un effet synergique entre l'infection virale et l'exposition allergénique avec une augmentation significative et considérable des hospitalisations : l'OR passe de 8,4 lors d'une forte exposition allergénique chez le sujet sensibilisé à 32,8 si une identification virale s'y associe [367]. La pollution atmosphérique amplifie les effets de l'agression virale chez l'enfant; l'intensité de l'exposition environnementale au dioxyde d'azote avant l'agression virale est corrélée avec la sévérité de l'exacerbation asthmatique [368].

4.2.1.2.2. Réponse immunitaire antivirale chez l'asthmatique atopique :

Chez l'asthmatique atopique, un déficit de la composante innée de la réponse immunitaire antivirale semble se confirmer.

L'épithélium respiratoire est la cible principale des virus pneumotropes où s'effectuent la réplication et l'initiation de la réponse immune. Les interférons de type I (a et b), II (g) et III (l) y tiennent une place essentielle dans l'immunité innée. Chez l'atopique, le déficit en IFN-g est secondaire à l'orientation génétique vers une réponse lymphocytaire TH2, la chute du ratio IFN-g/IL-4 par les cellules mononucléées périphériques en est un reflet. Ce déficit du ratio IFN-g/IL-4 au cours de l'infection virale est corrélé au score clinique, à la chute de la fonction respiratoire et à la charge virale [369]. Chez les nouveau-nés à haut risque familial d'atopie, un déficit de l'immunité de type 1 s'associe au profil de réponse immunitaire de type TH2 néonatal [370].

4.2.1.3. Autres mécanismes du virus à l'asthme :

4.2.1.3.1. Echec de l'hôte à éliminer totalement le virus après une infection aiguë :

La persistance des RV a été démontrée aux décours des exacerbations asthmatiques chez l'enfant, et sa durée est corrélée à la gravité de la symptomatologie. Plus de 40 % des enfants ont l'ARN du RV détectable au long cours lorsque ce virus est responsable de l'exacerbation, mais son caractère réplcatif et l'identité du sérotype ne sont actuellement pas précisés [371]. Contrairement à certains modèles animaux, aucun élément ne permet de confirmer chez l'homme l'existence d'infection latente à VRS.

4.2.1.3.2. Hyperactivité bronchique secondaire à des infections à VRS dans les premières années de vie :

Une étude prospective multicentrique en Europe et au Canada a comparé 146 prématurés ayant reçu un traitement préventif par le palivizumab (Synagis¹) et 171 prématurés non traités. Entre l'âge de deux et cinq ans, l'effet protecteur vis-à-vis des sifflements dans le groupe traité était de 68 % chez les enfants sans antécédent familial d'asthme et de 80 % chez les enfants sans antécédent familial d'allergie alimentaire ou d'atopie. Aucun effet protecteur de l'hyperréactivité bronchique n'a été observé chez les enfants ayant des antécédents familiaux d'atopie ou d'allergies alimentaires [372]. Ainsi, le VRS pourrait prédisposer aux sifflements par un mécanisme indépendant de l'atopie.

4.2.2. HPV et maladies tumorales de l'épithéliome oro-respiratoire :

4.2.2.1. Hyperplasie focale de l'épithélium :

Il s'agit d'une manifestation rare des infections à HPV associée à la muqueuse orale, plus fréquemment rencontrée chez les femmes et les enfants. Les lésions sont localisées au niveau de la lèvre inférieure et peuvent aussi affecter la lèvre supérieure, la langue, la cavité orale, l'oropharynx, le palais et le plancher buccal. Les HPV13 et HPV32 sont les plus fréquemment retrouvés [373].

4.2.2.2. Papillomatoses laryngées :

La papillomatose laryngée juvénile est la tumeur bénigne la plus fréquente du larynx de l'enfant. Bien que bénigne, sa prise en charge est particulièrement difficile, du fait de son évolutivité imprévisible et de sa tendance à la récurrence et à l'extension sur l'ensemble des voies respiratoires.

La papillomatose laryngée survient dans deux contextes distincts : l'un concerne l'enfant et l'autre l'adulte. La forme juvénile se manifeste généralement avant l'âge de 5 ans, alors que la forme adulte débute typiquement entre 20 et 40 ans. Plus l'enfant est jeune, plus la forme clinique paraît sévère. On estime actuellement l'incidence dans la population des enfants de 1,4 à 4,3 pour 100 000 enfants. Les HPV impliqués dans la papillomatose laryngée juvénile sont le plus souvent de type 6 ou de type 11 ; l'HPV 11 semble être associé à des formes plus sévères, avec un risque accru d'obstruction des voies aériennes [374]. Les cordes vocales constituent le siège prédominant des lésions, la dysphonie avec raucité particulière et le stridor lié à l'obstruction des voies aériennes sont les principaux symptômes.

Des rémissions spontanées sont décrites, de même que des périodes de stabilité et des périodes où la maladie est particulièrement active. Dans ces derniers cas, la répétition des traitements chirurgicaux d'exérèse des papillomes peut être nécessaire et répétée dans des délais rapprochés de quelques semaines [375, 376].



AUTRES VIROMES

VI. AUTRES VIROMES :

1. Virome Sanguin :

1.1. SANG :

Le sang est un liquide biologique vital qui circule continuellement dans les vaisseaux sanguins et le cœur, notamment grâce à la pompe cardiaque. Il est composé d'un fluide aqueux, le plasma, et de milliards de cellules, principalement les globules rouges, qui lui donnent sa couleur.

Ce liquide transporte le dioxygène (O₂) et les éléments nutritifs nécessaires aux processus vitaux de tous les tissus du corps, ainsi que les déchets, tels que le dioxyde de carbone (CO₂) ou les déchets azotés, vers les sites d'évacuation (reins, poumons, foie, intestins). Il permet également d'acheminer les cellules et les molécules du système immunitaire vers les tissus, et de diffuser les hormones dans tout l'organisme.

Chez l'adulte, c'est la moelle osseuse qui produit les cellules sanguines au cours d'un processus appelé l'hématopoïèse. Hors de la moelle, le sang est dit périphérique.

1.1.1. Origines du sang :

Le sang est à première vue reconnaissable à l'ouverture des tout premiers vertébrés, comme la lamproie marine (*Petromyzon marinus*), espèce vivante encore actuellement. Dans la classification phylogénétique, depuis le Cambrien (environ 500 millions d'années), les Petromyzontidae présentaient déjà une hémoglobine permettant le transport du dioxygène vers les tissus, dans une circulation fermée, où le sang pouvait conserver ses propriétés. Normalement inapparent, c'est par son écoulement (le saignement), qu'il a commencé à être reconnu et identifié par ses particularités sensorielles (couleur, odeur, goût, toucher) avant les analyses physico-chimiques plus spécifiques. En cas de brèche ou d'effraction des vaisseaux, ses propriétés de fluide mobile coloré se transforment spontanément, rapidement et irréversiblement, le sang versé signant ainsi l'atteinte de l'intégrité d'un organisme vivant évolué - et par là donc, sa vulnérabilité - et cette caractéristique participe depuis, au cycle des comportements de prédation de très nombreuses espèces.

Le sang des vertébrés est rouge. Il devient rouge clair lors de l'oxygénation dans les poumons ou les branchies. De couleur rouge dans les artères, il devient ensuite rouge foncé quand il perd son dioxygène au profit des tissus. En observant les veines au travers des peaux claires, le sang paraît bleu mais il est bien rouge sombre, même à l'intérieur des veines. C'est la peau qui agit comme un filtre, ne laissant passer que le bleu[377].

Le cœur met le sang en circulation dans tout l'organisme. Il passe par les poumons (petite circulation) pour se charger en dioxygène et évacuer le dioxyde de carbone, et circule ensuite à travers le corps via les vaisseaux sanguins (grande circulation). Il libère son dioxygène et prend en charge le dioxyde de carbone au niveau des capillaires sanguins qui sont les plus petits vaisseaux sanguins de l'organisme. Dans son état désoxygéné, sa couleur rouge est moins brillante (comme dans le cas du sang veineux périphérique, par exemple).

Le sang véhicule les déchets métaboliques des organes qui sont toxiques au-delà d'une certaine concentration. Le foie et les reins extraient ces déchets, évacués dans la bile et les urines.

1.1.2. Composition :

En tant que tissu conjonctif liquide, le sang contient des éléments cellulaires et des substances fondamentales, sans fibres, contrairement aux tissus conjonctifs solides. Son pH varie entre 7,35 et 7,45[378]. Sa couleur provient de l'hémoglobine (protéine comportant quatre hèmes).

1.1.2.1. Éléments figurés :

- **Érythrocytes** ou **hématies** ou **globules rouges** (à peu près 99 %). Elles ne possèdent ni noyau ni organites. Elles contiennent l'hémoglobine (1/3 des composants du cytoplasme) qui permet de transporter l'oxygène ainsi que le fer mais aussi le dioxyde de carbone ou le monoxyde de carbone. Elles contiennent également des enzymes leur permettant de fonctionner et de survivre. Leur durée de vie est de 120 jours et leur destruction est opérée au niveau de la rate et l'hémoglobine est récupérée par les macrophages du foie, de la rate et de la moelle osseuse.

- Leucocytes ou globules blancs (0,2 %), qui font partie du système immunitaire et permettent la destruction des agents infectieux. Les leucocytes sont un ensemble hétéroclite de cellules :
 - Les granulocytes ou polynucléaires (neutrophiles, éosinophiles, basophiles) ;
 - Les lymphocytes ;
 - Les monocytes.
- Thrombocytes ou plaquettes (0,6 - 1,0 %), responsables de la formation du clou plaquettaire précédant la coagulation sanguine. Ils ne contiennent pas de noyau ; ce sont des fragments de cellule provenant de leurs précurseurs, les mégacaryocytes.

Ces éléments figurés constituent 45 % du sang (voir hématocrite), ce sont toutes les cellules contenues dans le sang. Les 55 % restants constituent le plasma sanguin, un liquide jaunâtre qui est la phase liquide dans laquelle sont en suspension les éléments figurés.

1.1.2.2. Plasma sanguin :

Le plasma est la composante liquide du sang dans laquelle baignent les éléments figurés. Il est constitué d'eau, d'ions et de différentes molécules qui sont ainsi transportées à travers l'organisme. Il faut encore le distinguer du sérum sanguin, liquide issu d'un caillot sanguin rétracté, dont la composition est un peu différente de celle du plasma sanguin, car dépourvu en particulier du fibrinogène.

Les principales molécules du soluté du plasma (le solvant étant l'eau qui est la principale composante du sang) sont :

- Le glucose ;
- Les lipides ;
- Les protéines (qui peuvent être séparées par électrophorèse en plusieurs pics : albumine, $\alpha 1$, $\alpha 2$, β , γ), dont les principales sont :
 - o L'albumine, qui dans la pression oncotique joue le rôle de transporteur (de bilirubine, d'hormones, de médicaments, d'ions, etc.),

- o Les immunoglobulines du système immunitaire,
- o Des protéines du complément, qui ont un rôle majeur dans l'initiation de la réponse immunitaire et de l'inflammation,
- o Des protéines de la coagulation sanguine (les facteurs de coagulation).
- o Certains de ces éléments sont des hormones, pouvant être des protéines, des acides aminés modifiés, des stéroïdes, ou des lipides modifiés (dont les prostaglandines et les thromboxanes).
- **Autres composants potentiels :**
 - o **Virus**, bactéries et parasites ;
 - o molécules d'origine exogène : médicaments, résidus de pesticides, métaux lourds et métalloïdes, radionucléides sous forme ionique libre ou associée à des protéines ou d'autres molécules transporteuses (dont chélatrices). En 2010, il a été proposé de compléter les bilans sanguins et bilans de santé classiques par un profil métallique [379].

1.1.3. Fonctions :

- Une fonction de transport : le sang (liquide circulant) assure une double fonction de transport, il distribue l'oxygène et les nutriments nécessaires au fonctionnement et à la survie de toutes cellules du corps et en même temps, récupère le dioxyde de carbone et les déchets (urée) qui résultent de l'activité de tout organe vivant ;
- Le sang est constitué d'un liquide presque incolore très riche en eau (le plasma) dans lequel baignent des globules rouges, des globules blancs et des coagulants ;
- Le sang s'enrichit en nutriments et reçoit une grande partie de l'eau contenue dans les aliments ;
- Le sang se débarrasse des déchets collectés (dioxyde de carbone, etc.) et s'enrichit en oxygène dans les poumons ;

- Le sang se débarrasse de son excès d'eau : l'urine (de l'eau contenant des déchets) est « fabriquée » par les reins ;
- Seuls les globules rouges, qui contiennent de l'hémoglobine, donnent au sang sa couleur rouge. Leur nombre est considérable (4 500 000 par millimètre cube de sang) et leur fonction essentielle est le transport du dioxygène et du dioxyde de carbone. Ces derniers se fixent en effet sur l'hémoglobine, facilités par sa forme de disque biconcave (région centrale : 0,8 μm , région périphérique : 2,6 μm) la plus apte à une fixation maximale.
- Il contribue également à la régulation de nombreuses fonctions : pression artérielle, pression oncotique, régulation du pH, maintien de la température corporelle.

1.2. Différents viromes sanguin :

Le sang humain et ses dérivés sont constamment nécessaires aux transfusions sanguines et aux traitements médicaux. Cependant, le sang représente également un réservoir viral important et certains virus peuvent être pathogènes. Ainsi, la description de la flore virale dans le sang a des conséquences directes sur la santé publique. Un nombre croissant de preuves fait valoir que, chez des individus apparemment en bonne santé, le sang n'est pas stérile et peut contenir de nombreuses espèces virales. La majorité de la flore virale sanguine « normale » est composée de virus à ADNsb de la famille des Anelloviridae, les virus Torque Teno (TTV) étant les plus couramment détectés. Les TTV sont de petits virus non enveloppés avec une symétrie icosaédrique qui ont une grande diversité génétique. En effet, le premier genre d'Anelloviridae, Alphatorquevirus, contient 29 espèces de TTV. Initialement détectés chez un patient japonais atteint d'hépatite post-transfusionnelle [380], les TTVs sont désormais considérés comme commensaux avec une distribution mondiale [381-383]. Bien que des formes répliquatives d'ADN du TTV aient été détectées dans les cellules mononucléaires du sang périphérique [384], des charges virales supérieures à celles du sang ont été identifiées dans la moelle osseuse, les poumons, la rate et le foie [385]. Ainsi, il est tentant de spéculer que le sang humain pourrait jouer un double rôle pour le TTV, à la fois dans la réplication virale et la dissémination virale. Plusieurs études ont proposé que les principales voies de propagation du TTV soient la transfusion sanguine, la transmission orale

et le contact sexuel [383, 386, 387]. La transmission mère-enfant du TTV a également été rapportée [388]. Ces multiples voies de diffusion peuvent contribuer à la nature pandémique de l'infection par le TTV.

Une autre famille de virus à ADNsb fréquemment détectée est la famille des Parvoviridae. Les parvovirus sont de petits virus non enveloppés de symétrie icosaédrique et mesurent environ 18-26 nm de diamètre. Le parvovirus humain (PARV) 4 a été initialement détecté dans le plasma d'une personne à risque d'infection par le VIH par utilisation de drogues intraveineuse [389]. Cependant, une détection fréquente de PARV4 et PARV5 dans le plasma de donneurs de sang apparemment sains ainsi que chez des individus symptomatiques a été rapportée [390]. Dans certaines parties du monde, y compris en Afrique subsaharienne, la séropositivité PARV4 est fréquemment détectée avec une prévalence élevée dans la population [391]. Bien que les infections par PARV4 ne soient pas accompagnées d'une virémie à long terme, des séquences d'ADN viral peuvent probablement être détectées dans les tissus pendant une longue période après l'exposition [392-394], englobant ainsi une forme de latence ou de persistance partagée avec d'autres humains, PARV, par exemple PARV B19 humain et virus adénoassociés [395-397].

Des virus à ADNdb eucaryotes ont également été détectés chez des donneurs de sang. Egli et al. [398] ont rapporté la prévalence des polyomavirus BK et JC en testant le sang de 400 donneurs. Ils ont trouvé des différences significatives entre les virus BK et JC en ce qui concerne l'interaction virus-hôte et l'épidémiologie. De plus, le polyomavirus lymphotrope et le HBoV ont également été fréquemment trouvés dans le sang périphérique de sujets immunodéprimés et apparemment en bonne santé [399, 400].

Un nombre croissant d'études ont signalé l'émergence de nouvelles infections rétrovirales chez les chasseurs de primates en Afrique. Des virus de Rétroviridae, tels que le virus mousseux Simian, le Spumaretrovirus ou le virus T-lymphotrope humain 3/4, sont naturellement acquis par des individus apparemment en bonne santé en Afrique centrale après la chasse et l'abattage de viande infectée [401, 402]. De plus, les rétrovirus zoonotiques sont fréquemment détectés dans le sang des chercheurs des zoos [403-405]. Bien que les virus se trouvent chez des individus apparemment en bonne santé, les conséquences à long terme de

ces infections virales doivent être évaluées. En effet, il est possible que dans le cas de personnes atteintes de troubles immunitaires, ces virus puissent contribuer au développement de pathologies chroniques.

Les virus à ARN font également partie de la flore virale dans le sang, mais ils sont principalement pathogènes et, dans de tels cas, ils représentent la phase virémique de l'infection. Seuls quelques exemples de virus à ARN « asymptomatiques » en circulation ont été signalés, mais leur pathogénicité n'est pas comprise. Récemment, plusieurs virus transmis par des arthropodes (arbovirus) appartenant à la famille des Flaviviridae, comme le virus de la Dengue, ont été détectés dans le sang d'individus apparemment en bonne santé [406]; cependant, les infections par le virus de la Dengue peuvent provoquer des fièvres indifférenciées et même des décès dans certains cas. En 2001, Sonoda et Nakayama [407] ont décrit la circulation du virus de la rougeole dans les cellules mononucléaires du sang périphérique d'enfants en bonne santé exposés à un environnement dans lequel la rougeole circulait. Le virus de la rougeole appartient à la famille des Paramyxoviridae (genre Morbillivirus) et est une cause majeure de mortalité infantile dans les populations non vaccinées. Les auteurs ont trouvé une prévalence élevée du virus de la rougeole (23,4%) dans les populations exposées, mais aucune détection d'ARN viral n'a été observée chez les enfants non exposés, suggérant une circulation asymptomatique du virus.

Tableau IX : Différents viromes Humain sanguins [289].

Groupe du Virus	Famille du virus	Genres / espèces viral
ADNdb	Adenoviridae	Adenovirus-36, Adénovirus Humain
	Baculoviridae	Spodoptera litura nucleopolyhedrovirus
	Herpesviridae	HHV 3-like, Suid herpesvirus 1-like, cytomégalovirus humain, Epstein-Barr virus, HHV 6B, HHV 7
	Marseilleviridae	Giant Blood Marseillevirus
	Myoviridae	Streptococcus pneumoniae bactériophage EJ-1-like
	Polyomaviridae	Lymphotropic polyomavirus, BK virus, JC virus, KI virus, WU virus, Human polyomavirus 9
	Papillomaviridae	α -, β -, γ -HPVs
	Poxviridae	Cowpox virus-like
	Siphoviridae	Clostridium perfringens bacteriophage Φ 3626, Methanobacterium phage psiM2-like, Enterobacteria phage λ
	Non attribué	Nidivirus (Heliothis zea virus 1-like)
ADNsb	Anelloviridae	TTV, TTV-midi, TTV-mini SEN virus, anelloviruses non classés
	Inoviridae	Ralstonia phage RSM 1, 3
	Microviridae	Chlamydia phage ϕ CPAR39-like
	Parvoviridae	Human bocavirus, PARV 4, 5, Adeno-associated virus
ARNdb	Non documenté	
(+) ARNsb	Hepeviridae	Hepatitis E virus
	Flaviviridae	Dengue virus, Usutu virus, GB virus C
(-) ARNsb	Bunyaviridae	Toscana virus, Puumala hantavirus, Dobrava hantavirus
	Paramyxoviridae	Measles virus
Rétrovirus	Rétroviridae	Simian foamy virus, Spumaretrovirus, Human T-lymphotropic virus 3, 4, Human endogenous rétrovirus H
ADNdb	Herpesviridae	HHV 7

2. Virome de la cavité orale :

Le virome oral humain commence tout juste à être caractérisé. Il est principalement composé de bactériophages classés principalement comme membres de la famille des Siphoviridae et, dans une moindre mesure, des familles Myoviridae et Podoviridae. Semblable au tractus gastro-intestinal, le virome oral semble également distinct pour différents individus et stable sur une longue période sans perturbation externe [108, 408, 409]. Différentes communautés de phages uniques ont été trouvées dans la salive, la plaque dentaire et les plaques sous-gingivales et supragingivales [409]. À cet égard, les groupes viraux d'un site oral similaire chez différents individus semblaient être plus comparables que ceux de diverses destinations orales chez la même personne [108]. Contrairement aux communautés bactériennes, les groupes de phages sont fondamentalement plus diversifiés et plus abondants dans le virome oral que dans l'intestin et sont liés au sexe [410]. De plus, il a été démontré que les personnes vivant dans la même maison partagent une proportion plus élevée de leurs viromes oraux par rapport aux sujets témoins de différentes unités familiales [411]. D'autres facteurs pourraient également avoir influencé cette observation, comme le régime alimentaire, la diversité bactérienne et la filiation des individus des mêmes ménages. Comme pour le virome intestinal, une proportion importante des phages oraux devrait avoir un mode de vie lysogène en harmonie dynamique avec leurs hôtes cellulaires.

La plupart des études sur le virome oral n'ont pas décrit la présence de virus eucaryotes et ceux qui l'ont fait se sont concentrés uniquement sur les virus à ADN. Une analyse du microbiome salivaire a identifié la présence d'herpèsvirus [412]. En outre, la recherche sur les virus eucaryotes dans les maladies bucco-dentaires telles que la parodontite, une maladie inflammatoire répandue, a révélé une association entre la présence de virus et l'inflammation. Le virome était constitué d'herpèsvirus humain, d'herpès simplex virus 1 et 2, de CMV et d'EBV [413]. De plus, un rôle pathologique pour HSV-1 et EBV a été suggéré [413, 414]. Par conséquent, ces informations doivent être prises en considération lorsqu'un traitement de cette maladie est prescrit, car la plupart du temps, seules les causes étiologiques bactériennes de la maladie sont prises en compte. Enfin, une étude récente a identifié des herpèsvirus, des phycodnavirus, des poxvirus, des mimivirus, des baculovirus et des papillomavirus dans la

salive d'individus témoins et sous antibiothérapie. Il faut noter que chez les sujets sous antibiotiques, le papillomavirus était la population virale la plus abondante, même en considérant les phages.

3. Virome génito-urinaire :

Les populations de phages dans les voies génito-urinaires restent largement inexplorées car il n'y a que quelques rapports de ce compartiment. Les virus décrits dans les voies urinaires sont principalement des phages (> 99%) sans aucune différence significative concernant l'état de santé [109]. La proportion élevée de gènes d'intégrase identifiés dans les phages suggère des modes de vie lysogéniques dans cette région.

Concernant les virus eucaryotes, seuls les virus à ADN ont été caractérisés. Il n'est pas surprenant que la plupart des études aient trouvé la présence de nombreux membres de la famille des Papillomaviridae, suivis des membres des Herpesviridae, Anelloviridae et Polyomaviridae, dans les échantillons d'urine et vaginaux [109, 260].

L'étude des communautés virales et de leur influence sur la santé humaine a conduit à déterminer que l'équilibre dans la diversité et l'abondance de virus spécifiques dépend fortement de facteurs environnementaux tels que l'alimentation, les conditions de vie, l'accès à l'eau potable et au réseau d'égouts, la pollution, entre autres facteurs. Cependant, de nombreuses études doivent être reproduites dans divers pays pour déterminer la contribution relative des différences environnementales et génétiques qui peuvent restreindre la généralisation des conclusions tirées jusqu'à présent.



CONCLUSION

Le virome humain reste largement inconnu malgré le fait qu'il soit devenu un sujet brûlant de recherche. Le nombre limité de patients utilisés dans les différentes études et le fait qu'ils soient limités à certaines populations humaines, il est difficile à tirer des conclusions générales. Néanmoins, certaines découvertes intéressantes méritent d'être prises en considération, de la découverte de la façon dont la diversité virale change tout au long de la vie d'un individu, à la façon dont les différences géographiques entraînent des compositions de virome distinctes. Une chose à garder à l'esprit est que, jusqu'à présent, dans la plupart des études, la recherche a été dirigée vers les virus à ADN, et parmi ceux-ci, la diversité des bactériophages a été mieux caractérisée. Donc, le virome à ARN est resté inexploré dans de nombreuses études. De plus, les données de séquence sont biaisées dans les bases de données actuelles, car elles contiennent des informations de séquence de virus connus, principalement ceux d'importance clinique ou économique. Ce biais se traduit par le fait qu'environ 50% des séquences obtenues dans les analyses de métagénomique virale ne peuvent être attribuées à aucune famille de virus. Cependant, et il convient de noter que l'approche NGS pour étudier la diversité virale a conduit à la découverte de nouveaux virus, bien que jusqu'à présent, dans quelques cas seulement, la relation avec une maladie a été établie.

L'un des domaines de recherche les plus passionnants va au-delà de la caractérisation de la diversité virale et se concentre sur l'interaction des virus avec d'autres organismes dans le microbiome. Ainsi, l'interaction des virus avec les bactéries peut moduler l'infectiosité virale et la pathogenèse. De plus, la modulation du système immunitaire effectuée par certaines infections virales chroniques peut affecter la pathogénicité d'autres micro-organismes, soit en l'augmentant, soit en la diminuant. Ces études ont souligné l'importance de comprendre ces interactions complexes qui peuvent avoir un impact sur la santé humaine.



RESUMES

RESUME :

Titre : Le virome humain

Auteur : EL ABBADI Mosaab

Rapporteur : Pr SEKHSOKH Yassine

Mots clés : Bactériophages ; Dysbiose ; Symbiose ; Virome cutané ; Virome Intestinal ; Virome respiratoire

Les virus sont les entités intracellulaires obligatoires les plus abondantes dans notre corps. Jusqu'à récemment, ils n'étaient considérés que comme des agents pathogènes à l'origine d'un large éventail de pathologies, allant des maladies bénignes aux décès dans les cas les plus graves. Cependant, les progrès récents de Séquençage nouvelle génération ainsi que l'augmentation des preuves épidémiologiques ont indiqué que le corps humain abrite diverses espèces virales dans des conditions non pathologiques.

Malgré ces études, la description de la flore virale présumée saine, c'est-à-dire le virome humain normal, est encore à ses balbutiements concernant la composition et la dynamique virales.

Dans ce travail on a traité Chaque compartiment corporel séparément vu qu'il abrite une population virale distincte, à savoir le virome intestinal, cutané, respiratoire, sanguin, génito-urinaire et le virome de la cavité.

Ce travail résume nos connaissances actuelles sur ces viromes dans des conditions pathologiques et non pathologiques, et illumine le rapport entre les virus, les différents microorganismes vivants et l'environnement. On a aussi démontré le rôle fondamental de ce virome dans la symbiose et la dysbiose dans les différents compartiments du corps humain.

SUMMARY

Title: The human virome

Author: EL ABBADI Mosaab

Rapporteur : Pr SEKHSOKH Yassin

Keywords : Bacteriophages ; Dysbiosis ; Intestinal Viroma ; Respiratory viroma ; Skin viroma ; Symbiosis

Viruses are the most abundant obligate intracellular entities in our body. Until recently, they were only considered to be pathogens that caused a broad array of pathologies, ranging from mild disease to deaths in the most severe cases. However, recent advances in unbiased mass sequencing techniques as well as increasing epidemiological evidence have indicated that the human body is home to diverse viral species under non-pathological conditions. Despite these studies, the description of the presumably healthy viral flora, i.e. the normal human virome, is still in its infancy regarding viral composition and dynamics.

In this work, each body compartment was treated separately because it harbors a distinct viral population, namely the intestinal, Skin, respiratory, blood, genitourinary and the oral cavity virome.

This work summarizes our current knowledge of these viromes in pathological and non-pathological conditions, and illuminates the relation between viruses, different living microorganisms and the environment. We have also proven the fundamental role of this virome in symbiosis and dysbiosis in the various compartments of the human body.

ملخص

العنوان: الفيروس البشري

مدير الاطروحة: د. سخسوخ ياسين

الكاتب: العبادي مصعب

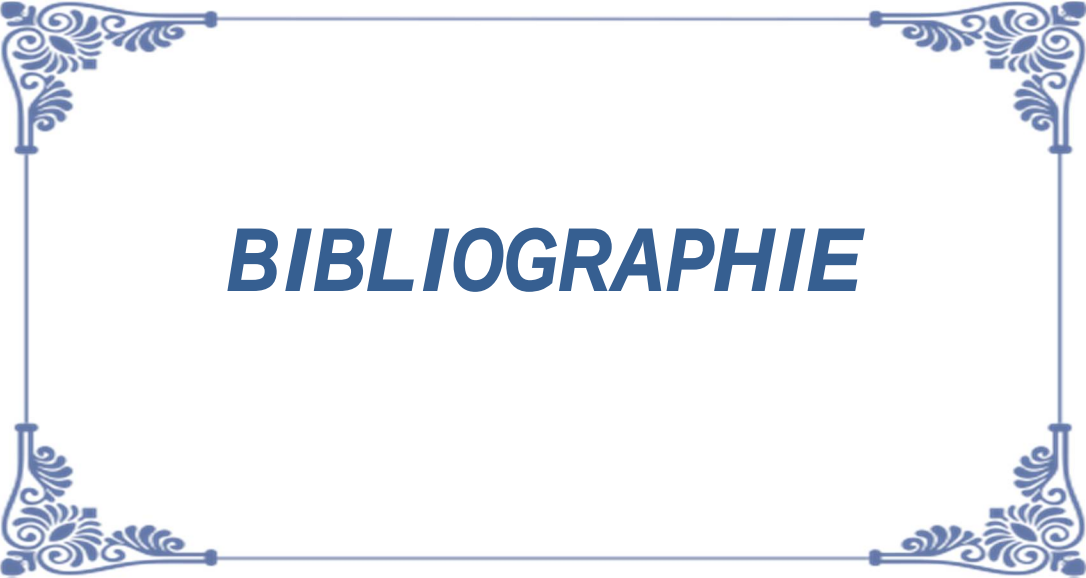
الكلمات الرئيسية: الإنصباب ؛ الديسبيوزس ؛ العاثيات ؛ الفيروس التنفسي ؛ الفيروس الجلدي ؛ الفيروس المعوي

الفيروسات هي أكثر الكائنات الحية التي تعيش داخل الخلايا في الجسم. حتى وقت قريب، لم يُنظر إليهم إلا كمسببات للمرض تسبب مجموعة واسعة من الحالات المرضية، من مرض طفيف إلى الوفاة في أشد الحالات خطورة. ومع ذلك، فإن التطورات الأخيرة في تقنيات تسلسل الجيل التالي بالإضافة إلى الأدلة الوبائية المتزايدة التي قد أشارت إلى أن جسم الإنسان هو موطن لأنواع فيروسية مختلفة في ظروف غير مرضية.

على الرغم من هذه الدراسات، فإن وصف الفيروسية الصحية المفترضة، أي الفيروس البشري العادي لا يزال في مراحله الأولى فيما يتعلق بالتركيب الفيروسي والديناميكيات.

في هذا العمل، تم التطرق لكل جهاز من الجسم بشكل منفصل لأنها تحمي مجموعة فيروسية مختلفة، وهي كالتالي: الأمعاء، الجلد، الجهاز التنفسي، الدم، الجهاز البولي والتناسلي والفم.

يلخص هذا العمل معرفتنا الحالية بهذه الفيروسات في الظروف المرضية وغير المرضية، ويلقي الضوء على العلاقة بين الفيروسات، الكائنات الحية الدقيقة المختلفة والبيئة.



BIBLIOGRAPHIE

- [1] **Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI.** The human microbiome project. *Nature*. 2007;449(7164):804-10.
- [2] **Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA.** Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(19):1814-20.
- [3] **Chua KB, Voon K, Crameri G, Tan HS, Rosli J, McEachern JA, et al.** Identification and characterization of a new orthoreovirus from patients with acute respiratory infections. *PloS one*. 2008;3(11).
- [4] **Chua KB, Voon K, Yu M, Keniscope C, Rasid KA, Wang L-F.** Investigation of a potential zoonotic transmission of orthoreovirus associated with acute influenza-like illness in an adult patient. *PloS one*. 2011;6(10).
- [5] **Singh H, Shimojima M, Ngoc TC, Quoc Huy NV, Chuong TX, Le Van A, et al.** Serological evidence of human infection with Pteropine orthoreovirus in Central Vietnam. *Journal of medical virology*. 2015;87(12):2145-8.
- [6] **Steyer A, Gutiérrez-Aguire I, Kolenc M, Koren S, Kutnjak D, Pokorn M, et al.** High similarity of novel orthoreovirus detected in a child hospitalized with acute gastroenteritis to mammalian orthoreoviruses found in bats in Europe. *Journal of clinical microbiology*. 2013;51(11):3818-25.
- [7] **Control CfD, Prevention.** Update: influenza activity--United States and worldwide, May 20-September 15, 2007. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2007;56(38):1001.
- [8] **Lee SS, Wong NS, Leung CC.** Exposure to avian influenza H7N9 in farms and wet markets. *The Lancet*. 2013;381(9880):1815.
- [9] **Wu Y, Wu Y, Tefsen B, Shi Y, Gao GF.** Bat-derived influenza-like viruses H17N10 and H18N11. *Trends in microbiology*. 2014;22(4):183-91.
- [10] **Petersen LR JD, Powers AM, et al:** Zika virus. *N Engl J Med*. 2016; 374: pp. 1552-1563.

- [11] **Weaver SC, Lecuit M.** Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(13):1231-9.
- [12] **Guzman MG, Harris E. Dengue.** *The Lancet*. 2015;385(9966):453-65.
- [13] **Team WER. After Ebola in West Africa**—unpredictable risks, preventable epidemics. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(6):587-96.
- [14] **Zou S, Caler L, Colombini-Hatch S, Glynn S, Srinivas P.** Research on the human virome: where are we and what is next. Springer; 2016.
- [15] « L'histoire des pandémies » *Ci*, no 1537, 16 au 22 avril 2020, p. 30-31.
- [16] **Chappell JD, Dermody TS.** Biology of viruses and viral diseases. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2015:1681.
- [17] **Zhang X, Settembre E, Xu C, Dormitzer PR, Bellamy R, Harrison SC, et al.** Near-atomic resolution using electron cryomicroscopy and single-particle reconstruction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(6):1867-72.
- [18] **Chiu CY, Mathias P, Nemerow GR, Stewart PL.** Structure of adenovirus complexed with its internalization receptor, $\alpha\beta 5$ integrin. *Journal of virology*. 1999;73(8):6759-68.
- [19] **He Y, Bowman VD, Mueller S, Bator CM, Bella J, Peng X, et al.** Interaction of the poliovirus receptor with poliovirus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(1):79-84.
- [20] **Xiao C, Bator CM, Bowman VD, Rieder E, He Y, Hébert Bt, et al.** Interaction of coxsackievirus A21 with its cellular receptor, ICAM-1. *Journal of virology*. 2001;75(5):2444-51.
- [21] **Che Z, Olson NH, Leippe D, Lee W-m, Mosser AG, Rueckert RR, et al.** Antibody-mediated neutralization of human rhinovirus 14 explored by means of cryoelectron microscopy and X-ray crystallography of virus-Fab complexes. *Journal of virology*. 1998;72(6):4610-22.

- [22] **Nason EL, Wetzel JD, Mukherjee S, Barton ES, Prasad BV, Dermody TS.** A Monoclonal Antibody Specific for Reovirus Outer-Capsid Protein $\sigma 3$ Inhibits $\sigma 1$ -Mediated Hemagglutination by Steric Hindrance. *Journal of virology*. 2001;75(14):6625-34.
- [23] **Fontana J, López-Iglesias C, Tzeng W-P, Frey TK, Fernández JJ, Risco C.** Three-dimensional structure of Rubella virus factories. *Virology*. 2010;405(2):579-91.
- [24] **Liljeroos L, Huiskonen JT, Ora A, Susi P, Butcher SJ.** Electron cryotomography of measles virus reveals how matrix protein coats the ribonucleocapsid within intact virions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(44):18085-90.
- [25] **Biemelt S, Sonnewald U, Galmbacher P, Willmitzer L, Müller M.** Production of human papillomavirus type 16 virus-like particles in transgenic plants. *Journal of virology*. 2003;77(17):9211-20.
- [26] **Bertolotti-Ciarlet A, White LJ, Chen R, Prasad BV, Estes MK.** Structural requirements for the assembly of Norwalk virus-like particles. *Journal of virology*. 2002;76(8):4044-55.
- [27] **Guo P, Lee TJ.** Viral nanomotors for packaging of dsDNA and dsRNA. *Molecular microbiology*. 2007;64(4):886-903.
- [28] **Ahmed M, Lyles DS.** Effect of vesicular stomatitis virus matrix protein on transcription directed by host RNA polymerases I, II, and III. *Journal of virology*. 1998;72(10):8413-9.
- [29] **Ahmed M, McKenzie MO, Puckett S, Hojnacki M, Poliquin L, Lyles DS.** Ability of the matrix protein of vesicular stomatitis virus to suppress beta interferon gene expression is genetically correlated with the inhibition of host RNA and protein synthesis. *Journal of virology*. 2003;77(8):4646-57.
- [30] **Stojdl DF, Lichty BD, Paterson JM, Power AT, Knowles S, Marius R, et al.** VSV strains with defects in their ability to shutdown innate immunity are potent systemic anti-cancer agents. *Cancer cell*. 2003;4(4):263-75.

- [31] **Burstow NJ, Mohamed Z, Gomaa AI, Sonderup MW, Cook NA, Waked I, et al.** Hepatitis C treatment: where are we now? *International journal of general medicine*. 2017;10:39.
- [32] **Lv Z, Chu Y, Wang Y.** HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity. *HIV/AIDS (Auckland, NZ)*. 2015;7:95.
- [33] **Air GM.** Influenza neuraminidase. *Influenza and other respiratory viruses*. 2012;6(4):245-56.
- [34] **Control CfD, Prevention.** Influenza antiviral medications: summary for clinicians. 2014.
- [35] **Kilby JM, Eron JJ.** Novel therapies based on mechanisms of HIV-1 cell entry. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(22):2228-38.
- [36] **MacArthur RD, Novak RM.** **Maraviroc:** the first of a new class of antiretroviral agents. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;47(2):236-41.
- [37] **Park TE, Mohamed A, Kalabalik J, Sharma R.** Review of integrase strand transfer inhibitors for the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Expert review of anti-infective therapy*. 2015;13(10):1195-212.
- [38] **Crotty S, Maag D, Arnold JJ, Zhong W, Lau JY, Hong Z, et al.** The broad-spectrum antiviral ribonucleoside ribavirin is an RNA virus mutagen. *Nature medicine*. 2000;6(12):1375-9.
- [39] **Leyssen P, Balzarini J, De Clercq E, Neyts J.** The predominant mechanism by which ribavirin exerts its antiviral activity in vitro against flaviviruses and paramyxoviruses is mediated by inhibition of IMP dehydrogenase. *Journal of virology*. 2005;79(3):1943-7.
- [40] **McCormick J, King I, Webb P, Scribner C, Craven R, Johnson K, et al.** Effective therapy with ribavirin. *N Engl J Med*. 1986;314:20-6.
- [41] **Casadevall A.** The pathogenic potential of a microbe. *mSphere*. 2017;2(1):e00015-17.

- [42] **Nathanson N, Tyler KL.** Entry, dissemination, shedding, and transmission of viruses. *Viral pathogenesis*. 1997;13-33.
- [43] **Bass D, Bodkin D, Dambrauskas R, Trier J, Fields B, Wolf J.** Intraluminal proteolytic activation plays an important role in replication of type 1 reovirus in the intestines of neonatal mice. *Journal of virology*. 1990;64(4):1830-3.
- [44] **Vonderfecht S, Miskuff R, Wee S-B, Sato S, Tidwell R, Geratz J, et al.** Protease inhibitors suppress the in vitro and in vivo replication of rotavirus. *The Journal of clinical investigation*. 1988;82(6):2011-6.
- [45] **Kuss SK, Best GT, Etheredge CA, Pruijssers AJ, Frierson JM, Hooper LV, et al.** Intestinal microbiota promote enteric virus replication and systemic pathogenesis. *Science*. 2011;334(6053):249-52.
- [46] **Kane M, Case LK, Kopaskie K, Kozlova A, MacDermid C, Chervonsky AV, et al.** Successful transmission of a retrovirus depends on the commensal microbiota. *Science*. 2011;334(6053):245-9.
- [47] **ones MK, Watanabe M, Zhu S, Graves CL, Keyes LR, Grau KR, et al.** Enteric bacteria promote human and mouse norovirus infection of B cells. *Science*. 2014;346(6210):755-9.
- [48] **Wolf JL, Rubin DH, Finberg R, Kauffman RS, Sharpe AH, Trier JS, et al.** Intestinal M cells: a pathway for entry of reovirus into the host. *Science*. 1981;212(4493):471-2.
- [49] **Wolf JL, Kauffman RS, Finberg R, Dambrauskas R, Fields BN, Trier JS.** Determinants of reovirus interaction with the intestinal M cells and absorptive cells of murine intestine. *Gastroenterology*. 1983;85(2):291-300.
- [50] **Siciński P, Rowiński J, Warchol JB, Jarzabek Z, Gut W, Szczygiel B, et al.** Poliovirus type 1 enters the human host through intestinal M cells. *Gastroenterology*. 1990;98(1):56-8.

- [51] **Amerongen HM, Weltzin R, Farnet CM, Michetti P, Haseltine WA, Neutra MR.** Transepithelial transport of HIV-1 by intestinal M cells: a mechanism for transmission of AIDS. *Journal of acquired immune deficiency syndromes.* 1991;4(8):760-5.
- [52] **Moon S, Wang Y, Dennehy P, Simonsen KA, Zhang J, Jiang B.** Antigenemia, RNAemia, and innate immunity in children with acute rotavirus diarrhea. *FEMS Immunology & Medical Microbiology.* 2012;64(3):382-91.
- [53] **Choi S-M, Xie H, Campbell AP, Kuypers J, Leisenring W, Boudreault AA, et al.** Influenza viral RNA detection in blood as a marker to predict disease severity in hematopoietic cell transplant recipients. *The Journal of infectious diseases.* 2012;206(12):1872-7.
- [54] **Self WH, Williams DJ, Zhu Y, Ampofo K, Pavia AT, Chappell JD, et al.** Respiratory viral detection in children and adults: comparing asymptomatic controls and patients with community-acquired pneumonia. *The Journal of infectious diseases.* 2016;213(4):584-91.
- [55] **Lu X, Jain S, Bramley A, Schneider E, Ampofo K, Self W, et al.** Human rhinovirus viremia in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *International Journal of Infectious Diseases.* 2016;53:103.
- [56] **BALL JM, MULLIGAN MJ, COMPANS RW.** Basolateral sorting of the HIV type 2 and SIV envelope glycoproteins in polarized epithelial cells: role of the cytoplasmic domain. *AIDS research and human retroviruses.* 1997;13(8):665-75.
- [57] **Huang XF, Compans RW, Chen S, Lamb RA, Arvan P.** Polarized apical targeting directed by the signal/anchor region of simian virus 5 hemagglutinin-neuraminidase. *Journal of Biological Chemistry.* 1997;272(44):27598-604.
- [58] **Antar AA, Konopka JL, Campbell JA, Henry RA, Perdigoto AL, Carter BD, et al.** Junctional adhesion molecule-A is required for hematogenous dissemination of reovirus. *Cell host & microbe.* 2009;5(1):59-71.

- [59] **Lai CM, Mainou BA, Kim KS, Dermody TS.** Directional release of reovirus from the apical surface of polarized endothelial cells. *MBio*. 2013;4(2):e00049-13.
- [60] **Fenner F.** The Pathogenesis of the Acute Exanthems. An Interpretation based on Experimental Investigations with Mousepox (Infectious Ectromelia of Mice). *Lancet*. 1948;915-20.
- [61] **Tsiang H.** Evidence for an intraaxonal transport of fixed and street rabies virus. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 1979;38(3):286-96.
- [62] **Lycke E, Tsiang H.** Rabies virus infection of cultured rat sensory neurons. *Journal of virology*. 1987;61(9):2733-41.
- [63] **Ziegler RJ, Herman RE.** Peripheral infection in culture of rat sensory neurons by herpes simplex virus. *Infection and immunity*. 1980;28(2):620-3.
- [64] **Kristensson K, Lycke E, Sjöstrand J.** Spread of herpes simplex virus in peripheral nerves. *Acta neuropathologica*. 1971;17(1):44-53.
- [65] **Tyler KL, McPhee DA, Fields BN.** Distinct pathways of viral spread in the host determined by reovirus S1 gene segment. *Science*. 1986;233(4765):770-4.
- [66] **Boehme KW, Frierson JM, Konopka JL, Kobayashi T, Dermody TS.** The reovirus $\sigma 1s$ protein is a determinant of hematogenous but not neural virus dissemination in mice. *Journal of virology*. 2011;85(22):11781-90.
- [67] **Smith GA, Gross SP, Enquist LW.** Herpesviruses use bidirectional fast-axonal transport to spread in sensory neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(6):3466-70.
- [68] **Bodian D:** Poliomyelitis: pathogenesis and histopathology. In *Rivers TM aHFeVaRIoMPL*, 1959. pp. 479-518.
- [69] **Sabin AB.** Paralytic poliomyelitis: old dogmas and new perspectives. *Reviews of infectious diseases*. 1981;3(3):543-64.

- [70] **Ren R, Costantini F, Gorgacz EJ, Lee JJ, Racaniello VR.** Transgenic mice expressing a human poliovirus receptor: a new model for poliomyelitis. *Cell*. 1990;63(2):353-62.
- [71] **Ren R, Racaniello VR.** Poliovirus spreads from muscle to the central nervous system by neural pathways. *Journal of Infectious Diseases*. 1992;166(4):747-52.
- [72] **Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M.** Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*. 1995;373(6510):123-6.
- [73] **Wong JK, Hezareh M, Günthard HF, Havlir DV, Ignacio CC, Spina CA, et al.** Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science*. 1997;278(5341):1291-5.
- [74] **Finzi D, Hermankova M, Pierson T, Carruth LM, Buck C, Chaisson RE, et al.** Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science*. 1997;278(5341):1295-300.
- [75] **Von Hahn T, Yoon JC, Alter H, Rice CM, Rehmann B, Balfe P, et al.** Hepatitis C virus continuously escapes from neutralizing antibody and T-cell responses during chronic infection in vivo. *Gastroenterology*. 2007;132(2):667-78.
- [76] **Robert-Guroff M, Brown M, Gallo RC.** HTLV-III-neutralizing antibodies in patients with AIDS and AIDS-related complex. *Nature*. 1985;316(6023):72-4.
- [77] **Weiss RA, Clapham PR, Cheingsong-Popov R, Dalglish AG, Carne CA, Weller IV, et al.** Neutralization of human T-lymphotropic virus type III by sera of AIDS and AIDS-risk patients. *Nature*. 1985;316(6023):69-72.
- [78] **Fauci AS.** Immunopathogenesis of HIV infection. *ANNALS-NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES*. 1993;685:409-.

- [79] **Burgert H-G, Maryanski JL, Kvist S.** " E3/19K" protein of adenovirus type 2 inhibits lysis of cytolytic T lymphocytes by blocking cell-surface expression of histocompatibility class I antigens. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1987;84(5):1356-60.
- [80] **Wiertz EJ, Jones TR, Sun L, Bogyo M, Geuze HJ, Ploegh HL.** The human cytomegalovirus US11 gene product dislocates MHC class I heavy chains from the endoplasmic reticulum to the cytosol. *Cell.* 1996;84(5):769-79.
- [81] **Tewari M, Telford WG, Miller RA, Dixit VM.** CrmA, a poxvirus-encoded serpin, inhibits cytotoxic T-lymphocyte-mediated apoptosis. *Journal of Biological Chemistry.* 1995;270(39):22705-8.
- [82] **Stevenson P, Hawke S, Sloan D, Bangham C.** The immunogenicity of intracerebral virus infection depends on anatomical site. *Journal of virology.* 1997;71(1):145-51.
- [83] **Beachboard DC, Horner SM.** Innate immune evasion strategies of DNA and RNA viruses. *Current opinion in microbiology.* 2016;32:113-9.
- [84] **Vachon VK, Conn GL.** Adenovirus VA RNA: an essential pro-viral non-coding RNA. *Virus research.* 2016;212:39-52.
- [85] **Rous P.** A transmissible avian neoplasm.(sarcoma of the common fowl.). *The Journal of experimental medicine.* 1910;12(5):696-705.
- [86] **Stehelin D, Varmus HE, Bishop JM, Vogt PK.** DNA related to the transforming gene (s) of avian sarcoma viruses is present in normal avian DNA. *Nature.* 1976;260(5547):170-3.
- [87] **Takeya T, Hanafusa H.** Structure and sequence of the cellular gene homologous to the RSV src gene and the mechanism for generating the transforming virus. *Cell.* 1983;32(3):881-90.
- [88] **Groupe V, Manaker R.** Discrete foci of altered chicken embryo cells associated with Rous sarcoma virus in tissue culture. *Virology.* 1956;2(6):838.

- [89] **Temin HM, Rubin H.** Characteristics of an assay for Rous sarcoma virus and Rous sarcoma cells in tissue culture. *Virology*. 1958;6(3):669-88.
- [90] **Toyoshima K, Vogt PK.** Temperature sensitive mutants of an avian sarcoma virus. *Virology*. 1969;39(4):930.
- [91] **Martin G.** Rous sarcoma virus: a function required for the maintenance of the transformed state. *Nature*. 1970;227:1021-3.
- [92] **Cooper JA, Howell B.** The when and how of Src regulation. *Cell*. 1993;73(6):1051-4.
- [93] **Dolcetti R, Masucci MG.** Epstein–Barr virus: induction and control of cell transformation. *Journal of cellular physiology*. 2003;196(2):207-18.
- [94] **Scheffner M, Werness BA, Huibregtse JM, Levine AJ, Howley PM.** The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *Cell*. 1990;63(6):1129-36.
- [95] **Werness BA, Levine AJ, Howley PM.** Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science*. 1990;248(4951):76-9.
- [96] **Scheffner M, Huibregtse JM, Vierstra RD, Howley PM.** The HPV-16 E6 and E6-AP complex functions as a ubiquitin-protein ligase in the ubiquitination of p53. *Cell*. 1993;75(3):495-505.
- [97] **Dyson N, Howley PM, Munger K, Harlow E.** The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science*. 1989;243(4893):934-7.
- [98] **Dyson N, Guida P, Münger K, Harlow E.** Homologous sequences in adenovirus E1A and human papillomavirus E7 proteins mediate interaction with the same set of cellular proteins. *Journal of virology*. 1992;66(12):6893-902.
- [99] **Wentzensen N, Ridder R, Klaes R, Vinokurova S, Schaefer U, von Knebel Doeberitz M.** Characterization of viral-cellular fusion transcripts in a large series of HPV16 and 18 positive anogenital lesions. *Oncogene*. 2002;21(3):419-26.

- [100] **Sullivan CS, Pipas JM.** T antigens of simian virus 40: molecular chaperones for viral replication and tumorigenesis. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2002;66(2):179-202.
- [101] **Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS.** Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science.* 2008;319(5866):1096-100.
- [102] **Chappell JD, Dermody TS.** *Infectious Diseases and Their Etiologic Agents.*
- [103] **Wylie KM, Weinstock GM, Storch GA.** Emerging view of the human virome. *Translational Research.* 2012;160(4):283-90.
- [104] **Foulongne V.** Le virome humain. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2015;2015(469):59-65.
- [105] **Kapusinszky B, Minor P, Delwart E.** Nearly constant shedding of diverse enteric viruses by two healthy infants. *Journal of clinical microbiology.* 2012;50(11):3427-34.
- [106] **Atmar RL, Opekun AR, Gilger MA, Estes MK, Crawford SE, Neill FH, et al.** Norwalk virus shedding after experimental human infection. *Emerging infectious diseases.* 2008;14(10):1553.
- [107] **Haynes M, Rohwer F.** The human virome. *Metagenomics of the human body:* Springer; 2011. p. 63-77.
- [108] **Pride DT, Salzman J, Haynes M, Rohwer F, Davis-Long C, White RA, et al.** Evidence of a robust resident bacteriophage population revealed through analysis of the human salivary virome. *The ISME journal.* 2012;6(5):915-26.
- [109] **Santiago-Rodriguez TM, Ly M, Bonilla N, Pride DT.** The human urine virome in association with urinary tract infections. *Frontiers in microbiology.* 2015;6:14.
- [110] **Reyes A, Haynes M, Hanson N, Angly FE, Heath AC, Rohwer F, et al.** Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature.* 2010;466(7304):334-8.
- [111] **Siegwald L.** Solutions d'amélioration des études de métagénomique ciblée 2017.

- [112] **Zárate S, Taboada B**, Yocupicio-Monroy M, Arias CF. Human virome. Archives of medical research. 2017;48(8):701-16.
- [113] **Sherwood L, Lockhart A**. Physiologie Humaine. 2 e éd. Belgique: De Boeck. 2006;692:565-6.
- [114] **Reed KK, Wickham R**, editors. Review of the gastrointestinal tract: from macro to micro. Seminars in oncology nursing; 2009: Elsevier.
- [115] **Porth C HA**. Structure and function of the gastrointestinal system.(chap.36) dans Porth physiology.1ère éd. London : Lippincott Williams & Wilkins 2009:858-61.
- [116] **Rutgeerts P, Peeters M, Hiele M, Vantrappen G, Penninx F, Aerts R, et al**. Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. The Lancet. 1991;338(8770):771-4.
- [117] **W. G.** physiologie médicale. 2ème éd. Bruxelles : De Boeck Et larcier s.a. . 2005.
- [118] **Swidsinski A, Loening-Baucke V, Kirsch S, Doerffel Y**. Functional biostructure of colonic microbiota (central fermenting area, germinal stock area and separating mucus layer) in healthy subjects and patients with diarrhea treated with *Saccharomyces boulardii*. Gastroentérologie clinique et biologique. 2010;34:S79-S92.
- [119] **D. M.** Gastrointestinal system. In: Anatomy and Physiology. 2nd ed. Norristown:Lippincott Williams & Wilkins. 2002:130-3.
- [120] **Breitbart M, Hewson I, Felts B, Mahaffy JM, Nulton J, Salamon P, et al**. Metagenomic analyses of an uncultured viral community from human feces. Journal of bacteriology. 2003;185(20):6220-3.
- [121] **Breitbart M, Haynes M, Kelley S, Angly F, Edwards RA, Felts B, et al**. Viral diversity and dynamics in an infant gut. Research in microbiology. 2008;159(5):367-73.

- [122] **Willner D, Furlan M, Schmieder R, Grasis JA, Pride DT, Relman DA, et al.** Metagenomic detection of phage-encoded platelet-binding factors in the human oral cavity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(Supplement 1):4547-53.
- [123] **Eric R. Gauthier PDDdc. CHMI 4206** Bioinformatique appliquée. Automne 2010.
- [124] **Delwart E, Li L.** Rapidly expanding genetic diversity and host range of the Circoviridae viral family and other Rep encoding small circular ssDNA genomes. *Virus research*. 2012;164(1-2):114-21.
- [125] **Li L, Kapoor A, Slikas B, Bamidele OS, Wang C, Shaukat S, et al.** Multiple diverse circoviruses infect farm animals and are commonly found in human and chimpanzee feces. *Journal of virology*. 2010;84(4):1674-82.
- [126] **Phan TG, Li L, O’Ryan MG, Cortes H, Mamani N, Bonkougou IJ, et al.** A third gyrovirus species in human faeces. *The Journal of general virology*. 2012;93(Pt 6):1356.
- [127] **Li L, Shan T, Soji OB, Alam MM, Kunz TH, Zaidi SZ, et al.** Possible cross-species transmission of circoviruses and cycloviruses among farm animals. *The Journal of general virology*. 2011;92(Pt 4):768.
- [128] **Vanchiere JA, Abudayyeh S, Copeland CM, Lu LB, Graham DY, Butel JS.** Polyomavirus shedding in the stool of healthy adults. *Journal of clinical microbiology*. 2009;47(8):2388-91.
- [129] **Gabbay YB, da Luz CRN, Costa IV, Cavalcante-Pepino EL, Sousa MS, Oliveira KK, et al.** Prevalence and genetic diversity of astroviruses in children with and without diarrhea in São Luís, Maranhão, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2005;100(7):709-14.
- [130] **Méndez-Toss M, Griffin DD, Calva J, Contreras JF, Puerto FI, Mota F, et al.** Prevalence and genetic diversity of human astroviruses in Mexican children with symptomatic and asymptomatic infections. *Journal of clinical microbiology*. 2004;42(1):151-7.

- [131] **Barreira DMPG, Ferreira MSR, Fumian TM, Checon R, de Sadovsky ADI, Leite JPG, et al.** Viral load and genotypes of noroviruses in symptomatic and asymptomatic children in Southeastern Brazil. *Journal of Clinical Virology*. 2010;47(1):60-4.
- [132] **Ayukekbong J, Lindh M, Nenonen N, Tah F, Nkomo Akenji T, Bergström T.** Enteric viruses in healthy children in Cameroon: viral load and genotyping of norovirus strains. *Journal of medical virology*. 2011;83(12):2135-42.
- [133] **Sadeuh-Mba SA, Bessaud M, Massenet D, Joffret M-L, Endegue M-C, Njouom R, et al.** High frequency and diversity of species C enteroviruses in Cameroon and neighboring countries. *Journal of clinical microbiology*. 2013;51(3):759-70.
- [134] **Rakoto-Andrianarivelo M, Guillot S, Iber J, Balanant J, Blondel B, Riquet F, et al.** Co-circulation and evolution of polioviruses and species C enteroviruses in a district of Madagascar. *PLoS pathogens*. 2007;3(12).
- [135] **Gómara MI, Kang G, Mammen A, Jana AK, Abraham M, Desselberger U, et al.** Characterization of G10P [11] rotaviruses causing acute gastroenteritis in neonates and infants in Vellore, India. *Journal of Clinical Microbiology*. 2004;42(6):2541-7.
- [136] **Ganesh B, Bányai K, Martella V, Jakab F, Masachessi G, Kobayashi N.** Picobirnavirus infections: viral persistence and zoonotic potential. *Reviews in medical virology*. 2012;22(4):245-56.
- [137] **Zhang T, Breitbart M, Lee WH, Run J-Q, Wei CL, Soh SWL, et al.** RNA viral community in human feces: prevalence of plant pathogenic viruses. *PLoS Biol*. 2005;4(1):e3.
- [138] **Balique F, Colson P, Raoult D.** Tobacco mosaic virus in cigarettes and saliva of smokers. *Journal of clinical virology*. 2012;55(4):374-6.
- [139] **Colson P, Richet H, Desnues C, Balique F, Moal V, Grob J-J, et al.** Pepper mild mottle virus, a plant virus associated with specific immune responses, fever, abdominal pains, and pruritus in humans. *PloS one*. 2010;5(4).

- [140] **Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al.** A core gut microbiome in obese and lean twins. *nature*. 2009;457(7228):480-4.
- [141] **Cadwell K, Patel KK, Maloney NS, Liu T-C, Ng AC, Storer CE, et al.** Virus-plus-susceptibility gene interaction determines Crohn's disease gene *Atg16L1* phenotypes in intestine. *Cell*. 2010;141(7):1135-45.
- [142] **Matsuoka K, Kanai T**, editors. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Seminars in immunopathology*; 2015: Springer.
- [143] **Henrot C, Kuksin M.** Le virobiote intestinal, nouvelle composante des interactions entre le microbiote et le système immunitaire. *médecine/sciences*. 2019;35(6-7):578-80.
- [144] **Marteau P. SP**, Microbiote intestinal. *EMC-Gastro-entérologi*. 2017;12:1-8.
- [145] **BASSIER DJ.** L'intestin, notre 2eme cerveau. 2011.
- [146] **Nakatsu G, Zhou H, Wu WKK, Wong SH, Coker OO, Dai Z, et al.** Alterations in enteric virome are associated with colorectal cancer and survival outcomes. *Gastroenterology*. 2018;155(2):529-41. e5.
- [147] **Hannigan GD, Duhaime MB, Ruffin MT, Koumpouras CC, Schloss PD.** Diagnostic potential and interactive dynamics of the colorectal cancer virome. *MBio*. 2018;9(6):e02248-18.
- [148] **Zhao G, Vatanen T, Droit L, Park A, Kostic AD, Poon TW, et al.** Intestinal virome changes precede autoimmunity in type I diabetes-susceptible children. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017;114(30):E6166-E75.
- [149] **Bach C.** Détection des virus entériques infectieux dans le milieu hydrique: méthodes actuelles et perspectives. 2014.
- [150] **Reynolds KA, Gerba CP, Pepper IL.** Detection of infectious enteroviruses by an integrated cell culture-PCR procedure. *Appl Environ Microbiol*. 1996;62(4):1424-7.

- [151] **HWANG Y.-C. CW, YATES M. V.** Use of Fluorescence Resonance Energy Transfer, for Rapid Detection of Enteroviral Infection In Vivo. *Appl. Environ. Microbiol.*, 72(5), 3710-15 p.
- [152] **Hamza IA, Jurzik L, Überla K, Wilhelm M.** Methods to detect infectious human enteric viruses in environmental water samples. *International journal of hygiene and environmental health.* 2011;214(6):424-36.
- [153] **Lee-Montiel FT, Reynolds KA, Riley MR.** Detection and quantification of poliovirus infection using FTIR spectroscopy and cell culture. *Journal of biological engineering.* 2011;5(1):16.
- [154] **Nuanualsuwan S, Cliver DO.** Pretreatment to avoid positive RT-PCR results with inactivated viruses. *Journal of virological methods.* 2002;104(2):217-25.
- [155] **Fittipaldi M, Nocker A,** Codony F. Progress in understanding preferential detection of live cells using viability dyes in combination with DNA amplification. *Journal of microbiological methods.* 2012;91(2):276-89.
- [156] **DeTraglia MC, Brand JS, Tometsko AM.** Characterization of azidobenzamidines as photoaffinity labels for trypsin. *Journal of Biological Chemistry.* 1978;253(6):1846-52.
- [157] **Nocker A, Cheung C-Y, Camper AK.** Comparison of propidium monoazide with ethidium monoazide for differentiation of live vs. dead bacteria by selective removal of DNA from dead cells. *Journal of microbiological methods.* 2006;67(2):310-20.
- [158] **Rudi K, Moen B, Drømtorp SM, Holck AL.** Use of ethidium monoazide and PCR in combination for quantification of viable and dead cells in complex samples. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71(2):1018-24.
- [159] **Graves DE, Watkins CL, Yielding LW.** Ethidium bromide and its photoreactive analogs: spectroscopic analysis of deoxyribonucleic acid binding properties. *Biochemistry.* 1981;20(7):1887-92.

- [160] **Nocker A, Camper AK.** Novel approaches toward preferential detection of viable cells using nucleic acid amplification techniques. *FEMS microbiology letters*. 2009;291(2):137-42.
- [161] **Goetz A,** Bruno Sassolas DESS DE COSMÉTOLOGIE. Anatomie de la peau normale Soins, La revue de référence infirmière. 2010;748:1-64.
- [162] **Goetz A.** DESS DE COSMÉTOLOGIE.
- [163] .
- [164] **Venus M, Waterman J, McNab I.** Basic physiology of the skin. *Surgery (Oxford)*. 2010;28(10):469-72.
- [165] **Mathieu A.** Etude fonctionnelle de la communauté microbienne de la peau par une approche métagénomique 2014.
- [166] **Prost-Squarcioni C.** Histologie de la peau et des follicules pileux. *M/S: médecine sciences*. 2006;22(2):131-7.
- [167] **Percival SL, Emanuel C, Cutting KF, Williams DW.** Microbiology of the skin and the role of biofilms in infection. *International wound journal*. 2012;9(1):14-32.
- [168] **Goetz A. Système, L. E., & Cutané, I.** (2011). DOSSIER UE revêtement cutané Immunité innée et immunité adaptative, (DC), 1–7.
- [169] **Schmitt D.** Réponse immunitaire de la peau. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*. 1995;35(5):447-54.
- [170] **Dunyach-Remy C, Sotto A, Lavigne J-P.** Le microbiote cutané: étude de la diversité microbienne et de son rôle dans la pathogénicité. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2015;2015(469):51-8.
- [171] **Foulongne V, Sauvage V, Hebert C, Dereure O, Cheval J, Gouilh MA, et al.** Human skin microbiota: high diversity of DNA viruses identified on the human skin by high throughput sequencing. *PloS one*. 2012;7(6).

- [172] **Sauvage V, Cheval J, Foulongne V, Gouilh MA, Pariente K, Manuguerra JC, et al.** Identification of the first human gyrovirus, a virus related to chicken anemia virus. *Journal of virology*. 2011;85(15):7948-50.
- [173] **Bonvicini F, La Placa M, Manaresi E, Gallinella G, Gentilomi G, Zerbini M, et al.** Parvovirus B19 DNA is commonly harboured in human skin. *Dermatology*. 2010;220(2):138-42.
- [174] **Shuda M, Feng H, Kwun HJ, Rosen ST, Gjoerup O, Moore PS, et al.** T antigen mutations are a human tumor-specific signature for Merkel cell polyomavirus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(42):16272-7.
- [175] **Schowalter RM, Pastrana DV, Pumphrey KA, Moyer AL, Buck CB.** Merkel cell polyomavirus and two previously unknown polyomaviruses are chronically shed from human skin. *Cell host & microbe*. 2010;7(6):509-15.
- [176] **Ruer JB, Pépin L, Gheit T, Vidal C, Kantelip B, Tommasino M, et al.** Detection of alpha- and beta-human papillomavirus (HPV) in cutaneous melanoma: a matched and controlled study using specific multiplex PCR combined with DNA microarray primer extension. *Experimental dermatology*. 2009;18(10):857-62.
- [177] **Ponti R, Bergallo M, Costa C, Quaglino P, Fierro MT, Comessatti A, et al.** Human herpesvirus 7 detection by quantitative real time polymerase chain reaction in primary cutaneous T-cell lymphomas and healthy subjects: lack of a pathogenic role. *British Journal of Dermatology*. 2008;159(5):1131-7.
- [178] **Frenkel N, Schirmer EC, Wyatt LS, Katsafanas G, Roffman E, Danovich RM, et al.** Isolation of a new herpesvirus from human CD4⁺ T cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1990;87(2):748-52.
- [179] **Nagore E, Ledesma E, Collado C, Oliver V, Pérez-Pérez A, Aliaga A.** Detection of Epstein-Barr virus and human herpesvirus 7 and 8 genomes in primary cutaneous T- and B-cell lymphomas. *British Journal of Dermatology*. 2000;143(2):320-3.

- [180] **Marinelli LJ, Fitz-Gibbon S, Hayes C, Bowman C, Inkeles M, Loncaric A, et al.** Propionibacterium acnes bacteriophages display limited genetic diversity and broad killing activity against bacterial skin isolates. MBio. 2012;3(5):e00279-12.
- [181] **ELMOUATASSIM Z.** Phagothérapie: Des virus pour combattre les infections 2017.
- [182] **Ravat F, Jault P, Gabard J.** Bactériophages et phagothérapie: Utilisation de Virus Naturels pour traiter les infections bactériennes. Annals of Burns and Fire Disasters. 2015;28(1):13.
- [183] **Dublanchet A.** Des virus pour combattre les infections: la phagothérapie: renouveau d'un traitement au secours des antibiotiques: Favre; 2009.
- [184] **Weinbauer MG.** Ecology of prokaryotic viruses. FEMS microbiology reviews. 2004;28(2):127-81.
- [185] **Souza V, Espinosa-Asuar L, Escalante AE, Eguiarte LE, Farmer J, Forney L, et al.** An endangered oasis of aquatic microbial biodiversity in the Chihuahuan desert. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2006;103(17):6565-70.
- [186] **Faruque SM, Naser IB, Islam MJ, Faruque A, Ghosh A, Nair GB, et al.** Seasonal epidemics of cholera inversely correlate with the prevalence of environmental cholera phages. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2005;102(5):1702-7.
- [187] **Faruque SM, Islam MJ, Ahmad QS, Faruque A, Sack DA, Nair GB, et al.** Self-limiting nature of seasonal cholera epidemics: role of host-mediated amplification of phage. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2005;102(17):6119-24.
- [188] **Herelle Fd.** bactériophage et son comportement. 1926.
- [189] **Van Doorslaer K, Tan Q, Xirasagar S, Bandaru S, Gopalan V, Mohamoud Y, et al.** The Papillomavirus Episteme: a central resource for papillomavirus sequence data and analysis. Nucleic acids research. 2012;41(D1):D571-D8.
- [190] **Bravo IG, Félez-Sánchez M.** PapillomavirusesViral evolution, cancer and evolutionary medicine. Evolution, medicine, and public health. 2015;2015(1):32-51.

- [191] **uustusmaa M, Kirsip H, Gaston K, Abroi A.** The enigmatic origin of papillomavirus protein domains. *Viruses*. 2017;9(9):240.
- [192] **Weissenborn S, De Koning M, Wieland U, Quint W, Pfister H.** Intrafamilial transmission and family-specific spectra of cutaneous betapapillomaviruses. *Journal of virology*. 2009;83(2):811-6.
- [193] **Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I.** Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Reviews in medical virology*. 2015;25:2-23.
- [194] **de Villiers E-M.** Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*. 2013;445(1-2):2-10.
- [195] **Bernard H-U, Burk RD, Chen Z, Van Doorslaer K, Zur Hausen H, de Villiers E-M.** Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. 2010;401(1):70-9.
- [196] **Kocjan BJ, Hosnjak L, Poljak M.** Commercially available kits for manual and automatic extraction of nucleic acids from formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissues. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2015;24(3):47-53.
- [197] **Villiers EM, Fauquet, C., Broker, T. R., Bernard, H.-U. & zur Hausen, H.** Classification of papillomaviruses. *Virology* 324, 17–27 (2004).
- [198] **Ma Y, Madupu R, Karaoz U, Nossa CW, Yang L, Yooseph S, et al.** Human papillomavirus community in healthy persons, defined by metagenomics analysis of human microbiome project shotgun sequencing data sets. *Journal of virology*. 2014;88(9):4786-97.
- [199] **Oh J, Byrd AL, Park M, Kong HH, Segre JA, Program NCS.** Temporal stability of the human skin microbiome. *Cell*. 2016;165(4):854-66.
- [200] **Antonsson A, Karanfilovska S, Lindqvist PG, Hansson BG.** General acquisition of human papillomavirus infections of skin occurs in early infancy. *Journal of clinical microbiology*. 2003;41(6):2509-14.

- [201] **Hsu JC, Chen AH, Keleher A, McMillan N, Antonsson A.** Shared and persistent asymptomatic cutaneous human papillomavirus infections in healthy skin. *Journal of medical virology*. 2009;81(8):1444-9.
- [202] **Wylie TN, Wylie KM, Herter BN, Storch GA.** Enhanced virome sequencing using targeted sequence capture. *Genome research*. 2015;25(12):1910-20.
- [203] **Hannigan GD, Meisel JS, Tyldsley AS, Zheng Q, Hodgkinson BP, SanMiguel AJ, et al.** The human skin double-stranded DNA virome: topographical and temporal diversity, genetic enrichment, and dynamic associations with the host microbiome. *MBio*. 2015;6(5):e01578-15.
- [204] **Rascovan N, Duraisamy R, Desnues C.** Metagenomics and the human virome in asymptomatic individuals. *Annual review of microbiology*. 2016;70:125-41.
- [205] **Gewin L, Myers H, Kiyono T, Galloway DA.** Identification of a novel telomerase repressor that interacts with the human papillomavirus type-16 E6/E6-AP complex. *Genes & development*. 2004;18(18):2269-82.
- [206] **Antonsson A, Erfurt C, Hazard K, Holmgren V, Simon M, Kataoka A, et al.** Prevalence and type spectrum of human papillomaviruses in healthy skin samples collected in three continents. *Journal of General Virology*. 2003;84(7):1881-6.
- [207] **Coleman N, Birley HD, Renton AM, Hanna NF, Ryait BK, Byrne M, et al.** Immunological events in regressing genital warts. *American journal of clinical pathology*. 1994;102(6):768-74.
- [208] **Evans C, Bauer S, Grubert T, Brucker C, Baur S, Heeg K, et al.** HLA-A2-restricted peripheral blood cytolytic T lymphocyte response to HPV type 16 proteins E6 and E7 from patients with neoplastic cervical lesions. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 1996;42(3):151-60.
- [209] **Monnier-Benoit S, Mauny F, Riethmuller D, Guerrini J-S, Căpîlna M, Félix S, et al.** Immunohistochemical analysis of CD4+ and CD8+ T-cell subsets in high risk human papillomavirus-associated pre-malignant and malignant lesions of the uterine cervix. *Gynecologic oncology*. 2006;102(1):22-31.

- [210] **Georgopoulos NT, Proffitt JL, Blair GE.** Transcriptional regulation of the major histocompatibility complex (MHC) class I heavy chain, TAP1 and LMP2 genes by the human papillomavirus (HPV) type 6b, 16 and 18 E7 oncoproteins. *Oncogene*. 2000;19(42):4930-5.
- [211] **Bottley G, Watherston O, Hiew Y, Norrild B, Cook G, Blair G.** High-risk human papillomavirus E7 expression reduces cell-surface MHC class I molecules and increases susceptibility to natural killer cells. *Oncogene*. 2008;27(12):1794-9.
- [212] **Zhou F, Chen J, Zhao K-N.** Human papillomavirus 16-encoded E7 protein inhibits IFN- γ -mediated MHC class I antigen presentation and CTL-induced lysis by blocking IRF-1 expression in mouse keratinocytes. *Journal of General Virology*. 2013;94(11):2504-14.
- [213] **Ashrafi GH, Haghshenas M, Marchetti B, Campo MS.** E5 protein of human papillomavirus 16 downregulates HLA class I and interacts with the heavy chain via its first hydrophobic domain. *International journal of cancer*. 2006;119(9):2105-12.
- [214] **Beutner KR, Becker TM, Stone KM.** Epidemiology of human papillomavirus infections. *Dermatologic clinics*. 1991;9(2):211-8.
- [215] **Rübben A, Krones R, Schwetschenau B, GKUSSENDORF CONKN EI.** Common warts from immunocompetent patients show the same distribution of human papillomavirus types as common warts from immunocompromised patients. *British Journal of Dermatology*. 1993;128(3):264-70.
- [216] **Rübben A, Kalka K, Spelten B, Großendorf-Conen E-I.** Clinical features and age distribution of patients with HPV 2/27/57-induced common warts. *Archives of dermatological research*. 1997;289(6):337-40.
- [217] **Hagiwara K, Uezato H, Arakaki H, Nonaka S, Nonaka K, Nonaka H, et al.** A genotype distribution of human papillomaviruses detected by polymerase chain reaction and direct sequencing analysis in a large sample of common warts in Japan. *Journal of medical virology*. 2005;77(1):107-12.

- [218] **Keefe M, Al-Ghamdi A, Coggon D, Maitland N, Egger P, Keefe C, et al.** Cutaneous warts in butchers. *British Journal of Dermatology*. 1994;130(1):9-14.
- [219] **Molet L.** Génotypage des papillomavirus humains par séquençage haut-débit: conséquences dans le dépistage du cancer du col de l'utérus et apport conceptuel au virome cutané 2018.
- [220] **McKee P, Wilkinson J, Corbett M, Davey A, Sauven P, Black M.** Carcinoma cuniculatum: a case metastasizing to skin and lymph nodes. *Clinical and experimental dermatology*. 1981;6(6):613-8.
- [221] **Egawa K, Honda Y, Inaba Y, Ono T.** Pigmented viral warts: a clinical and histopathological study including human papillomavirus typing. *The British journal of dermatology*. 1998;138(3):381-9.
- [222] **Zheng S, Adachi A, Shimizu M, Shibata SI, Yasue S, Sakakibara A, et al.** Human papillomaviruses of the mucosal type are present in some cases of extragenital Bowen's disease. *British Journal of Dermatology*. 2005;152(6):1243-7.
- [223] **Forslund O, Iftner T, Andersson K, Lindelöf B, Hradil E, Nordin P, et al.** Cutaneous human papillomaviruses found in sun-exposed skin: Beta-papillomavirus species 2 predominates in squamous cell carcinoma. *Journal of Infectious Diseases*. 2007;196(6):876-83.
- [224] **Alam M, Caldwell JB, Eliezri YD.** Human papillomavirus-associated digital squamous cell carcinoma: literature review and report of 21 new cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;48(3):385-93.
- [225] **Bavinck JNB, Neale RE, Abeni D, Euvrard S, Green AC, Harwood CA, et al.** Multicenter study of the association between betapapillomavirus infection and cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancer research*. 2010;70(23):9777-86.
- [226] **Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F.** A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *British Journal of Dermatology*. 2012;166(5):1069-80.

- [227] **Xiang F, Lucas R, Hales S, Neale R.** Incidence of nonmelanoma skin cancer in relation to ambient UV radiation in white populations, 1978-2012: empirical relationships. *JAMA dermatology*. 2014;150(10):1063-71.
- [228] **Lazarczyk M, Cassonnet P, Pons C, Jacob Y, Favre M.** The EVER proteins as a natural barrier against papillomaviruses: a new insight into the pathogenesis of human papillomavirus infections. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2009;73(2):348-70.
- [229] **Nindl I, Gottschling M, Stockfleth E.** Human papillomaviruses and non-melanoma skin cancer: basic virology and clinical manifestations. *Disease markers*. 2007;23(4):247-59.
- [230] **Silverberg MJ, Leyden W, Warton EM, Quesenberry Jr CP, Engels EA, Asgari MM.** HIV infection status, immunodeficiency, and the incidence of non-melanoma skin cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(5):350-60.
- [231] **Iannacone MR, Gheit T, Pfister H, Giuliano AR, Messina JL, Fenske NA, et al.** Case-control study of genus β human papillomaviruses in plucked eyebrow hairs and cutaneous squamous cell carcinoma. *International journal of cancer*. 2014;134(9):2231-44.
- [232] **Iannacone MR, Gheit T, Waterboer T, Giuliano AR, Messina JL, Fenske NA, et al.** Case-control study of cutaneous human papillomavirus infection in basal cell carcinoma of the skin. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013;133(6):1512-20.
- [233] **Struijk L, Bavinck JNB, Wanningen P, Westendorp RG, Feltkamp MC.** Presence of human papillomavirus DNA in plucked eyebrow hairs is associated with a history of cutaneous squamous cell carcinoma. *Journal of Investigative Dermatology*. 2003;121(6):1531-5.
- [234] **Karagas MR, Nelson HH, Sehr P, Waterboer T, Stukel TA, Andrew A, et al.** Human papillomavirus infection and incidence of squamous cell and basal cell carcinomas of the skin. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(6):389-95.

- [235] **Struijk L, Hall L, van der Meijden E, Wanningen P, Bavinck JNB, Neale R, et al.** Markers of cutaneous human papillomavirus infection in individuals with tumor-free skin, actinic keratoses, and squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2006;15(3):529-35.
- [236] **Waterboer T, Abeni D, Sampogna F, Rother A, Masini C, Sehr P, et al.** Serological association of beta and gamma human papillomaviruses with squamous cell carcinoma of the skin. *British Journal of Dermatology*. 2008;159(2):457-9.
- [237] **Iannacone MR, Gheit T, Waterboer T, Giuliano AR, Messina JL, Fenske NA, et al.** Case-control study of cutaneous human papillomaviruses in squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2012;21(8):1303-13.
- [238] **Karagas MR, Waterboer T, Li Z, Nelson HH, Michael KM, Bavinck JNB, et al.** Genus β human papillomaviruses and incidence of basal cell and squamous cell carcinomas of skin: population based case-control study. *Bmj*. 2010;341:c2986.
- [239] **Gissmann L, zur Hausen H.** Physical characterization of the deoxyribonucleic acids of different human papilloma viruses (HPV). *Medical microbiology and immunology*. 1978;166(1-4):3-11.
- [240] **Favre M, Orth G, Croissant O, Yaniv M.** Human papillomavirus DNA: physical map. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1975;72(12):4810-4.
- [241] **Orth G, Jablonska S, Favre M, Croissant O, Jarzabek-Chorzelska M, Rzeska G.** Characterization of two types of human papillomaviruses in lesions of epidermodysplasia verruciformis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1978;75(3):1537-41.
- [242] **Heilman C, Law M, Israel M, Howley P.** Cloning of human papilloma virus genomic DNAs and analysis of homologous polynucleotide sequences. *Journal of virology*. 1980;36(2):395-407.
- [243] **Bzhalava D, Eklund C, Dillner J.** International standardization and classification of human papillomavirus types. *Virology*. 2015;476:341-4.

- [244] **Hantz S, Alain S, Denis F.** Diagnostic des infections à papillomavirus: état des lieux et perspectives. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie*. 2010;13(1):20-32.
- [245] **Hošnjak L, Fujs Komloš K, Kocjan BJ, Seme K, Poljak M.** Development of a novel multiplex type-specific quantitative real-time PCR for detection and differentiation of infections with human papillomavirus types HPV2, HPV27, and HPV57. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*. 2016;25(4):65-71.
- [246] **de Koning MN, ter Schegget J, Eekhof JA, Kamp M, Kleter B, Gussekloo J, et al.** Evaluation of a novel broad-spectrum PCR-multiplex genotyping assay for identification of cutaneous wart-associated human papillomavirus types. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(5):1706-11.
- [247] **Gravitt P, Peyton C, Apple R, Wheeler C.** Genotyping of 27 human papillomavirus types by using L1 consensus PCR products by a single-hybridization, reverse line blot detection method. *Journal of clinical microbiology*. 1998;36(10):3020-7.
- [248] **Perrons C, Jelley R, Kleter B, Quint W, Brink N.** Detection of persistent high risk human papillomavirus infections with hybrid capture II and SPF10/LiPA. *Journal of clinical virology*. 2005;32(4):278-85.
- [249] **Kleter B, van Doorn L-J, ter Schegget J, Schrauwen L, van Krimpen K, Burger M, et al.** Novel short-fragment PCR assay for highly sensitive broad-spectrum detection of anogenital human papillomaviruses. *The American journal of pathology*. 1998;153(6):1731-9.
- [250] **Castle PE, Porras C, Quint WG, Rodriguez AC, Schiffman M, Gravitt PE, et al.** Comparison of two PCR-based human papillomavirus genotyping methods. *Journal of clinical microbiology*. 2008;46(10):3437-45.
- [251] **Hwang TS, Jeong JK, Park M, Han HS, Choi HK, Park TS.** Detection and typing of HPV genotypes in various cervical lesions by HPV oligonucleotide microarray. *Gynecologic oncology*. 2003;90(1):51-6.

- [252] **Albrecht V, Chevallier A, Magnone V, Barbry P, Vandebos F, Bongain A, et al.** Easy and fast detection and genotyping of high-risk human papillomavirus by dedicated DNA microarrays. **Journal of virological methods.** 2006;137(2):236-44.
- [253] **Oh Y, Bae SM, Kim YW, Choi HS, Nam GH, Han SJ, et al.** Polymerase chain reaction-based fluorescent Luminex assay to detect the presence of human papillomavirus types. *Cancer science.* 2007;98(4):549-54.
- [254] **Rector A, Tachezy R, Van Ranst M.** A sequence-independent strategy for detection and cloning of circular DNA virus genomes by using multiply primed rolling-circle amplification. **Journal of virology.** 2004;78(10):4993-8.
- [255] **Johne R, Müller H, Rector A, Van Ranst M, Stevens H.** Rolling-circle amplification of viral DNA genomes using phi29 polymerase. *Trends in microbiology.* 2009;17(5):205-11.
- [256] **Bzhalava D, Mühr LSA, Lagheden C, Ekström J, Forslund O, Dillner J, et al.** Deep sequencing extends the diversity of human papillomaviruses in human skin. *Scientific reports.* 2014;4:5807.
- [257] **Kim K-H, Bae J-W.** Amplification methods bias metagenomic libraries of uncultured single-stranded and double-stranded DNA viruses. *Appl Environ Microbiol.* 2011;77(21):7663-8.
- [258] **Bahassi EM, Stambrook PJ.** Next-generation sequencing technologies: breaking the sound barrier of human genetics. *Mutagenesis.* 2014;29(5):303-10.
- [259] **Huang T.** Next generation sequencing to characterize mitochondrial genomic DNA heteroplasmy. *Current protocols in human genetics.* 2011;71(1):19.8. 1-.8. 2.
- [260] **Wylie KM, Mihindukulasuriya KA, Zhou Y, Sodergren E, Storch GA, Weinstock GM.** Metagenomic analysis of double-stranded DNA viruses in healthy adults. *BMC biology.* 2014;12(1):71.

- [261] http://www.canceropole-gso.org/download/fichiers/3606/NGS+Canceropole+GSO+mai+2016+AGros_DIFF.pdf).
- [262] Bzhalava D, Johansson H, Ekström J, Faust H, Möller B, Eklund C, et al. Unbiased approach for virus detection in skin lesions. *PloS one*. 2013;8(6).
- [263] Phan TG, Kapusinszky B, Wang C, Rose RK, Lipton HL, Delwart EL. The fecal viral flora of wild rodents. *PLoS pathogens*. 2011;7(9).
- [264] Tse H, Tsang AK, Tsoi H-W, Leung AS, Ho C-C, Lau SK, et al. Identification of a novel bat papillomavirus by metagenomics. *PLoS One*. 2012;7(8).
- [265] Mokili JL, Dutilh BE, Lim YW, Schneider BS, Taylor T, Haynes MR, et al. Identification of a novel human papillomavirus by metagenomic analysis of samples from patients with febrile respiratory illness. *PloS one*. 2013;8(3).
- [266] Yu J-m, Zhao G, Ao Y-y, Li L-l, Wang D, Duan Z-j. Complete genome sequence of a novel human papillomavirus identified by metagenomic analysis from a child with diarrhea in China. *Archives of virology*. 2015;160(2):549-52.
- [267] Barzon L, Militello V, Lavezzo E, Franchin E, Peta E, Squarzon L, et al. Human papillomavirus genotyping by 454 next generation sequencing technology. *Journal of Clinical Virology*. 2011;52(2):93-7.
- [268] Militello V, Lavezzo E, Costanzi G, Franchin E, Di Camillo B, Toppo S, et al. Accurate human papillomavirus genotyping by 454 pyrosequencing. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013;19(10):E428-E34.
- [269] Ambulos Jr NP, Schumaker LM, Mathias TJ, White R, Troyer J, Wells D, et al. Next-generation sequencing-based HPV genotyping assay validated in formalin-fixed, paraffin-embedded oropharyngeal and cervical cancer specimens. *Journal of biomolecular techniques: JBT*. 2016;27(2):46.

- [270] Ekström J, Bzhalava D, Svenback D, Forslund O, Dillner J. High throughput sequencing reveals diversity of Human Papillomaviruses in cutaneous lesions. *International journal of cancer*. 2011;129(11):2643-50.
- [271] Yi X, Zou J, Xu J, Liu T, Liu T, Hua S, et al. Development and validation of a new HPV genotyping assay based on next-generation sequencing. *American journal of clinical pathology*. 2014;141(6):796-804.
- [272] Arroyo Mühr LS, Hultin E, Bzhalava D, Eklund C, Lagheden C, Ekström J, et al. Human papillomavirus type 197 is commonly present in skin tumors. *International journal of cancer*. 2015;136(11):2546-55.
- [273] Johansson H, Bzhalava D, Ekström J, Hultin E, Dillner J, Forslund O. Metagenomic sequencing of “HPV-negative” condylomas detects novel putative HPV types. *Virology*. 2013;440(1):1-7.
- [274] Meiring TL, Salimo AT, Coetzee B, Maree HJ, Moodley J, Hitzeroth II, et al. Next-generation sequencing of cervical DNA detects human papillomavirus types not detected by commercial kits. *Virology journal*. 2012;9(1):164.
- [275] Smits SL, Schapendonk CM, van Leeuwen M, Kuiken T, Bodewes R, Raj VS, et al. Identification and characterization of two novel viruses in ocular infections in reindeer. *PloS one*. 2013;8(7).
- [276] Maciejewska A, Jakubowska J, Pawłowski R. Whole genome amplification of degraded and nondegraded DNA for forensic purposes. *International journal of legal medicine*. 2013;127(2):309-19.
- [277] Kocjan BJ, Bzhalava D, Forslund O, Dillner J, Poljak M. Molecular methods for identification and characterization of novel papillomaviruses. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(9):808-16.
- [278] Depledge DP, Palser AL, Watson SJ, Lai IY-C, Gray ER, Grant P, et al. Specific capture and whole-genome sequencing of viruses from clinical samples. *PloS one*. 2011;6(11).

- [279]** Houldcroft CJ, Beale MA, Breuer J. Clinical and biological insights from viral genome sequencing. *Nature Reviews Microbiology*. 2017;15(3):183.
- [280]** Hu Z, Zhu D, Wang W, Li W, Jia W, Zeng X, et al. Genome-wide profiling of HPV integration in cervical cancer identifies clustered genomic hot spots and a potential microhomology-mediated integration mechanism. *Nature genetics*. 2015;47(2):158.
- [281]** Holmes A, Lameiras S, Jeannot E, Marie Y, Castera L, Sastre-Garau X, et al. Mechanistic signatures of HPV insertions in cervical carcinomas. *NPJ genomic medicine*. 2016;1(1):1-16.
- [282]** Liu Y, Lu Z, Xu R, Ke Y. Comprehensive mapping of the human papillomavirus (HPV) DNA integration sites in cervical carcinomas by HPV capture technology. *Oncotarget*. 2016;7(5):5852.
- [283]** Houldcroft CJ, Beale MA, Breuer J. Clinical and biological insights from viral genome sequencing. *Nature Reviews Microbiology*. 2017;15(3):183-93.
- [284]** Carène L. L'appareil respiratoire. 1984.
- [285]** Wylie KM, Mihindukulasuriya KA, Sodergren E, Weinstock GM, Storch GA. Sequence analysis of the human virome in febrile and afebrile children. *PloS one*. 2012;7(6).
- [286]** Fry AM, Lu X, Chittaganpitch M, Peret T, Fischer J, Dowell SF, et al. Human bocavirus: a novel parvovirus epidemiologically associated with pneumonia requiring hospitalization in Thailand. *The Journal of infectious diseases*. 2007;195(7):1038-45.
- [287]** King AM, Lefkowitz E, Adams MJ, Carstens EB. *Virus taxonomy: ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*: Elsevier; 2011.
- [288]** Heydari H, Mamishi S, Khotaei GT, Moradi S. Fatal type 7 adenovirus associated with human bocavirus infection in a healthy child. *Journal of medical virology*. 2011;83(10):1762-3.

- [289] Popgeorgiev N, Temmam S, Raoult D, Desnues C. Describing the silent human virome with an emphasis on giant viruses. *Intervirology*. 2013;56(6):395-412.
- [290] Maura D, Leduc D, Touqui L, Debarbieux L. Efficacité des bactériophages pour traiter une infection pulmonaire aiguë chez la souris. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2008;25(9):1180.
- [291] Chang RYK, Wallin M, Lin Y, Leung SSY, Wang H, Morales S, et al. Phage therapy for respiratory infections. *Advanced drug delivery reviews*. 2018;133:76-86.
- [292] Huang Y, Lau SK, Woo PC, Yuen K-y. CoVDB: a comprehensive database for comparative analysis of coronavirus genes and genomes. *Nucleic acids research*. 2007;36(suppl_1):D504-D11.
- [293] McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1967;57(4):933.
- [294] Hamre D, Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1966;121(1):190-3.
- [295] Almeida JD, Tyrrell D. The morphology of three previously uncharacterized human respiratory viruses that grow in organ culture. *Journal of General Virology*. 1967;1(2):175-8.
- [296] Cavanagh D. Nidovirales: a new order comprising Coronaviridae and Arteriviridae. *Archives of virology*. 1997;142(3):629-33.
- [297] Gonzalez J, Gomez-Puertas P, Cavanagh D, Gorbalenya A, Enjuanes L. A comparative sequence analysis to revise the current taxonomy of the family Coronaviridae. *Archives of virology*. 2003;148(11):2207-35.
- [298] Drosten C, Günther S, Preiser W, Van Der Werf S, Brodt H-R, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *New England journal of medicine*. 2003;348(20):1967-76.

- [299]** Woo PC, Lau SK, Chu C-m, Chan K-h, Tsoi H-w, Huang Y, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *Journal of virology*. 2005;79(2):884-95.
- [300]** Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, Nix WA, Campagnoli R, Icenogle JP, et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *science*. 2003;300(5624):1394-9.
- [301]** van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nature medicine*. 2004;10(4):368-73.
- [302]** Foulongne V, Segondy M. Infections respiratoires virales émergentes. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2007;2007(396):61-73.
- [303]** Vabret A, Dina J, Brison E, Brouard J, Freymuth F. Coronavirus humains (HCoV) Human coronaviruses. *Pathol Biol*. 2009;57:149-60.
- [304]** Lai MM, Cavanagh D. The molecular biology of coronaviruses. *Advances in virus research*. 48: Elsevier; 1997. p. 1-100.
- [305]** Ziebuhr J, Snijder EJ. The coronavirus replicase gene: special enzymes for special viruses. *Coronaviruses Molecular and Cellular Biology Caister Academic Press, Norfolk*. 2007:33-64.
- [306]** Adami C, Pooley J, Glomb J, Stecker E, Fazal F, Fleming JO, et al. Evolution of mouse hepatitis virus (MHV) during chronic infection: quasispecies nature of the persisting MHV RNA. *Virology*. 1995;209(2):337-46.
- [307]** Jackwood M, Hilt D, Callison S. Detection of infectious bronchitis virus by real-time reverse transcriptase–polymerase chain reaction and identification of a quasispecies in the Beaudette strain. *Avian diseases*. 2003;47(3):718-24.
- [308]** Kiss I, Kecskeméti S, Tanyi J, Klingeborn B, Belák S. Preliminary studies on feline coronavirus distribution in naturally and experimentally infected cats. *Research in Veterinary Science*. 2000;68(3):237-42.

- [309] Rowe C, Baker S, Nathan M, Sgro J-Y, Palmenberg A, Fleming J. Quasispecies development by high frequency RNA recombination during MHV persistence. *Coronaviruses and Arteriviruses*: Springer; 1998. p. 759-65.
- [310] Vabret A, Dina J, Mourez T, Gouarin S, Petitjean J, van der Werf S, et al. Inter-and intra-variant genetic heterogeneity of human coronavirus OC43 strains in France. *Journal of general virology*. 2006;87(11):3349-53.
- [311] Laude H, Rasschaert D, Delmas B, Eleouët J-F. Le coronavirus respiratoire porcin PRCV: un virus émergent pas comme les autres. *Virologie*. 1998;2(4):305-16.
- [312] Herrewegh AA, Smeenk I, Horzinek MC, Rottier PJ, de Groot RJ. Feline coronavirus type II strains 79-1683 and 79-1146 originate from a double recombination between feline coronavirus type I and canine coronavirus. *Journal of virology*. 1998;72(5):4508-14.
- [313] van Elden LJ, Anton M AM, van Alphen F, Hendriksen KA, Hoepelman AI, van Kraaij MG, et al. Frequent detection of human coronaviruses in clinical specimens from patients with respiratory tract infection by use of a novel real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction. *The Journal of infectious diseases*. 2004;189(4):652-7.
- [314] Chan KH, Poon LL, Cheng V, Guan Y, Hung I, Kong J, et al. Detection of SARS coronavirus in patients with suspected SARS. *Emerging infectious diseases*. 2004;10(2):294.
- [315] Seto W, Tsang D, Yung R, Ching T, Ng T, Ho M, et al. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *The Lancet*. 2003;361(9368):1519-20.
- [316] Rabenau H, Kampf G, Cinatl J, Doerr H. Efficacy of various disinfectants against SARS coronavirus. *Journal of Hospital Infection*. 2005;61(2):107-11.
- [317] Kaye HS DWSsocs, *Epidemiol EiiapocAJ*, 1975;101(3):238–44.

- [318] Song H-D, Tu C-C, Zhang G-W, Wang S-Y, Zheng K, Lei L-C, et al. Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(7):2430-5.
- [319] HAMRE D, BEEM M. Virologic studies of acute respiratory disease in young adults: V. Coronavirus 229E infections during six years of surveillance. *American journal of epidemiology*. 1972;96(2):94-106.
- [320] Kaye H, Dowdle W. Seroepidemiologic survey of coronavirus (strain 229E) infections in a population of children. *American journal of epidemiology*. 1975;101(3):238-44.
- [321] Kaye H, Marsh H, Dowdle W. Seroepidemiologic survey of coronavirus (strain OC 43) related infections in a children's population. *American journal of epidemiology*. 1971;94(1):43-9.
- [322] Monto AS, Lim SK. The Tecumseh Study of Respiratory Illness. VI. Frequency of and Relationship between Outbreaks of Coronavims Infection. *Journal of Infectious Diseases*. 1974;129(3):271-6.
- [323] Vabret A, Mourez T, Dina J, Freymuth F. Coronavirus humains. *Virologie*. 2005;9(4):273-87.
- [324] Esper F, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Evidence of a novel human coronavirus that is associated with respiratory tract disease in infants and young children. *The Journal of infectious diseases*. 2005;191(4):492-8.
- [325] Fouchier RA, Hartwig NG, Bestebroer TM, Niemeyer B, de Jong JC, Simon JH, et al. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101(16):6212-6.
- [326] Arden KE, Nissen MD, Sloots TP, Mackay IM. New human coronavirus, HCoV- $\square$ NL63, associated with severe lower respiratory tract disease in Australia. *Journal of medical virology*. 2005;75(3):455-62.

- [327] Bastien N, Robinson JL, Tse A, Lee BE, Hart L, Li Y. Human coronavirus NL-63 infections in children: a 1-year study. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(9):4567-73.
- [328] Chiu SS, Hung Chan K, Wing Chu K, Kwan SW, Guan Y, Man Poon LL, et al. Human coronavirus NL63 infection and other coronavirus infections in children hospitalized with acute respiratory disease in Hong Kong, China. *Clinical infectious diseases*. 2005;40(12):1721-9.
- [329] Suzuki A, Okamoto M, Ohmi A, Watanabe O, Miyabayashi S, Nishimura H. Detection of human coronavirus-NL63 in children in Japan. *The Pediatric infectious disease journal*. 2005;24(7):645-6.
- [330] Vabret A, Mourez T, Dina J, Van Der Hoek L, Gouarin S, Petitjean J, et al. Human coronavirus NL63, France. *Emerging infectious diseases*. 2005;11(8):1225.
- [331] van der Hoek L, Sure K, Ihorst G, Stang A, Pyrc K, Jebbink MF, et al. Croup is associated with the novel coronavirus NL63. *PLoS medicine*. 2005;2(8).
- [332] Woo PC, Wang M, Lau SK, Xu H, Poon RW, Guo R, et al. Comparative analysis of twelve genomes of three novel group 2c and group 2d coronaviruses reveals unique group and subgroup features. *Journal of virology*. 2007;81(4):1574-85.
- [333] Sloots TP, McErlean P, Speicher DJ, Arden KE, Nissen MD, Mackay IM. Evidence of human coronavirus HKU1 and human bocavirus in Australian children. *Journal of clinical virology*. 2006;35(1):99-102.
- [334] Vabret A, Dina J, Gouarin S, Petitjean J, Corbet S, Freymuth F. Detection of the new human coronavirus HKU1: a report of 6 cases. *Clinical infectious diseases*. 2006;42(5):634-9.
- [335] Woo PC, Lau SK, Tsoi H-w, Huang Y, Poon RW, Chu C-m, et al. Clinical and molecular epidemiological features of coronavirus HKU1-associated community-acquired pneumonia. *The Journal of infectious diseases*. 2005;192(11):1898-907.

- [336]** Esposito S, Bosis S, Niesters HG, Tremolati E, Begliatti E, Rognoni A, et al. Impact of human coronavirus infections in otherwise healthy children who attended an emergency department. *Journal of medical virology*. 2006;78(12):1609-15.
- [337]** Garbino J, Crespo S, Aubert J-D, Rochat T, Ninet B, Deffernez C, et al. A prospective hospital-based study of the clinical impact of non-severe acute respiratory syndrome (non-SARS)-related human coronavirus infection. *Clinical infectious diseases*. 2006;43(8):1009-15.
- [338]** Gerna G, Campanini G, Rovida F, Percivalle E, Sarasini A, Marchi A, et al. Genetic variability of human coronavirus OC43, 229E, and NL63-like strains and their association with lower respiratory tract infections of hospitalized infants and immunocompromised patients. *Journal of medical virology*. 2006;78(7):938-49.
- [339]** Gerna G, Percivalle E, Sarasini A, Campanini G, Piralla A, Rovida F, et al. Human respiratory coronavirus HKU1 versus other coronavirus infections in Italian hospitalised patients. *Journal of clinical virology*. 2007;38(3):244-50.
- [340]** Kuypers J, Martin ET, Heugel J, Wright N, Morrow R, Englund JA. Clinical disease in children associated with newly described coronavirus subtypes. *Pediatrics*. 2007;119(1):e70-e6.
- [341]** Lau SK, Woo PC, Yip CC, Tse H, Tsoi H-w, Cheng VC, et al. Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(6):2063-71.
- [342]** Vabret A, Dina J, Gouarin S, Petitjean J, Tripey V, Brouard J, et al. Human (non-severe acute respiratory syndrome) coronavirus infections in hospitalised children in France. *Journal of paediatrics and child health*. 2008;44(4):176-81.
- [343]** Moës E, Vijgen L, Keyaerts E, Zlateva K, Li S, Maes P, et al. A novel pancoronavirus RT-PCR assay: frequent detection of human coronavirus NL63 in children hospitalized with respiratory tract infections in Belgium. *BMC infectious diseases*. 2005;5(1):6.

- [344] Chany C, Moscovici O, Lebon P, Rousset S. Association of coronavirus infection with neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 1982;69(2):209-14.
- [345] Rousset S, Moscovici O, Lebon P, Barbet J, Helardot P, Mace B, et al. Intestinal lesions containing coronavirus-like particles in neonatal necrotizing enterocolitis: an ultrastructural analysis. *Pediatrics*. 1984;73(2):218-24.
- [346] Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *Journal of virology*. 2000;74(19):8913-21.
- [347] Arbour N, Talbot PJ. Persistent infection of neural cell lines by human coronaviruses. *Coronaviruses and Arteriviruses*: Springer; 1998. p. 575-81.
- [348] Bradburne A, Bynoe M, Tyrrell D. Effects of a "new" human respiratory virus in volunteers. *British medical journal*. 1967;3(5568):767.
- [349] Fouchier RA, Kuiken T, Schutten M, Van Amerongen G, Van Doornum GJ, Van Den Hoogen BG, et al. Koch's postulates fulfilled for SARS virus. *Nature*. 2003;423(6937):240-.
- [350] Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(20):1986-94.
- [351] Peiris JSM, Chu C-M, Cheng VC-C, Chan K, Hung I, Poon LL, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *The Lancet*. 2003;361(9371):1767-72.
- [352] Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *New England Journal of Medicine*. 2020.
- [353] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507-13.

- [354] Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World Journal of Pediatrics*. 2020;1-9.
- [355] Freymuth F, Vabret A, Dina J, Cuvillon-Nimal D, Lubin C, Vaudecrane A, et al. Les virus des bronchiolites aiguës. *Archives de pédiatrie*. 2010;17(8):1192-201.
- [356] Martinez FD. The origins of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in early life. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2009;6(3):272-7.
- [357] Wu P, Dupont WD, Griffin MR, Carroll KN, Mitchel EF, Gebretsadik T, et al. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(11):1123-9.
- [358] Carroll KN, Wu P, Gebretsadik T, Griffin MR, Dupont WD, Mitchel EF, et al. Season of infant bronchiolitis and estimates of subsequent risk and burden of early childhood asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;123(4):964-6.
- [359] Heymann PW, Carper HT, Murphy DD, Platts-Mills TA, Patrie J, McLaughlin AP, et al. Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalized for wheezing. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;114(2):239-47.
- [360] Lemanske Jr RF, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;116(3):571-7.
- [361] Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(7):667-72.
- [362] Kneyber M, Steyerberg E, De Groot R, Moll H. Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatrica*. 2000;89(6):654-60.

- [363] Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*. 2010;65(12):1045-52.
- [364] Kristjansson S, Bjarnarson SP, Wennergren G, Palsdottir AH, Arnadottir T, Haraldsson A, et al. Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses during the first 3 months of life promote a local TH2-like response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;116(4):805-11.
- [365] Lee KK, Hegele RG, Manfreda J, Wooldrage K, Becker AB, Ferguson AC, et al. Relationship of early childhood viral exposures to respiratory symptoms, onset of possible asthma and atopy in high risk children: the Canadian Asthma Primary Prevention Study. *Pediatric pulmonology*. 2007;42(3):290-7.
- [366] Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;119(5):1105-10.
- [367] Green RM, Custovic A, Sanderson G, Hunter J, Johnston SL, Woodcock A. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *Bmj*. 2002;324(7340):763.
- [368] Chauhan A, Inskip HM, Linaker CH, Smith S, Schreiber J, Johnston SL, et al. Personal exposure to nitrogen dioxide (NO₂) and the severity of virus-induced asthma in children. *The Lancet*. 2003;361(9373):1939-44.
- [369] Wark PA JS, Bucchieri F, et al. Asthmatic bronchial epithelial, rhinovirus. *chadiirtiw*, 2005;201:937–47. *JEM*.
- [370] Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, Holt PG. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *The Lancet*. 1999;353(9148):196-200.

- [371] Kling S, Donninger H, Williams Z, Vermeulen J, Weinberg E, Latiff K, et al. Persistence of rhinovirus RNA after asthma exacerbation in children. *Clinical & Experimental Allergy*. 2005;35(5):672-8.
- [372] Simões EA, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick L, Groothuis JR, et al. The effect of respiratory syncytial virus on subsequent recurrent wheezing in atopic and nonatopic children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;126(2):256-62.
- [373] Vera-Iglesias E, García-Arpa M, Sánchez-Caminero P, Romero-Aguilera G, de la Calle PC. Focal epithelial hyperplasia. *Actas Dermo-Sifiligráficas (English Edition)*. 2007;98(9):621-3.
- [374] Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR, Lewis L. Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. *The Laryngoscope*. 2004;114(S104):1-23.
- [375] Lindman JP, Lewis LS, Accortt N, Wiatrak BJ. Use of the Pediatric Quality of Life Inventory to assess the health-related quality of life in children with recurrent respiratory papillomatosis. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2005;114(7):499-503.
- [376] Derkay CS. Task force on recurrent respiratory papillomas: a preliminary report. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 1995;121(12):1386-91.
- [377] Kienle A, Lilge L, Vitkin IA, Patterson MS, Wilson BC, Hibst R, et al. Why do veins appear blue? A new look at an old question. *Applied Optics*. 1996;35(7):1151-60.
- [378] Anatomie et Physiologie de Elaine N. Marieb 8e Édition en français p.
- [379] Goullé J-P, Saussereau E, Mahieu L, Bouige D, Guerbet M, Lacroix C, editors. Une nouvelle approche biologique: le profil métallique. *Annales de Biologie Clinique*; 2010.

- [380]** Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochemical and biophysical research communications*. 1997;241(1):92-7.
- [381]** Virgin HW, Wherry EJ, Ahmed R. Redefining chronic viral infection. *Cell*. 2009;138(1):30-50.
- [382]** Breitbart M, Rohwer F. Method for discovering novel DNA viruses in blood using viral particle selection and shotgun sequencing. *Biotechniques*. 2005;39(5):729-36.
- [383]** Biagini P, Gallian P, Cantaloube J-F, De Micco P, de Lamballerie X. Presence of TT virus in French blood donors and intravenous drug users. *Journal of hepatology*. 1998;29(4):684-5.
- [384]** Okamura A, Yoshioka M, Kubota M, Kikuta H, Ishiko H, Kobayashi K. Detection of a novel DNA virus (TTV) sequence in peripheral blood mononuclear cells. *Journal of medical virology*. 1999;58(2):174-7.
- [385]** Okamoto H, Nishizawa T, Takahashi M, Asabe S, Tsuda F, Yoshikawa A. Heterogeneous distribution of TT virus of distinct genotypes in multiple tissues from infected humans. *Virology*. 2001;288(2):358-68.
- [386]** Zheng M-Y, Lin Y, Li D-J, Ruan H-B, Chen Y, Wu T-T. TTV and HPV co-infection in cervical smears of patients with cervical lesions in littoral of Zhejiang province. *Zhonghua shi yan he lin chuang bing du xue za zhi= Zhonghua shiyan he linchuang bingduxue zazhi= Chinese journal of experimental and clinical virology*. 2010;24(2):110-2.
- [387]** Biagini P, Gallian P, Touinssi M, Cantaloube J, Zapitelli JP, De Lamballerie X, et al. High prevalence of TT virus infection in French blood donors revealed by the use of three PCR systems. *Transfusion*. 2000;40(5):590-5.
- [388]** Bagaglio S, Sitia G, Prati D, Cella D, Hasson H, Novati R, et al. Mother-to-child transmission of TT virus: sequence analysis of non-coding region of TT virus in infected mother-infant pairs. *Archives of virology*. 2002;147(4):803-12.

- [389]** Jones MS, Kapoor A, Lukashov VV, Simmonds P, Hecht F, Delwart E. New DNA viruses identified in patients with acute viral infection syndrome. *Journal of virology*. 2005;79(13):8230-6.
- [390]** Fryer JF, Delwart E, Hecht FM, Bernardin F, Jones MS, Shah N, et al. Frequent detection of the parvoviruses, PARV4 and PARV5, in plasma from blood donors and symptomatic individuals. *Transfusion*. 2007;47(6):1054-61.
- [391]** Sharp CP, LeBreton M, Kantola K, Nana A, Dikko JLD, Djoko CF, et al. Widespread infection with homologues of human parvoviruses B19, PARV4, and human bocavirus of chimpanzees and gorillas in the wild. *Journal of virology*. 2010;84(19):10289-96.
- [392]** Longhi E, Bestetti G, Acquaviva V, Foschi A, Piolini R, Meroni L, et al. Human parvovirus 4 in the bone marrow of Italian patients with AIDS. *Aids*. 2007;21(11):1481-3.
- [393]** Manning A, Willey SJ, Bell JE, Simmonds P. Comparison of tissue distribution, persistence, and molecular epidemiology of parvovirus B19 and novel human parvoviruses PARV4 and human bocavirus. *The Journal of infectious diseases*. 2007;195(9):1345-52.
- [394]** Schneider B, Fryer JF, Reber U, Fischer HP, Tolba RH, Baylis SA, et al. Persistence of novel human parvovirus PARV4 in liver tissue of adults. *Journal of medical virology*. 2008;80(2):345-51.
- [395]** Isa A, Kasproicz V, Norbeck O, Loughry A, Jeffery K, Broliden K, et al. Prolonged activation of virus-specific CD8⁺ T cells after acute B19 infection. *PLoS medicine*. 2005;2(12).
- [396]** Norja P, Hokynar K, Aaltonen L-M, Chen R, Ranki A, Partio EK, et al. Bioprotfolio: lifelong persistence of variant and prototypic erythrovirus DNA genomes in human tissue. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(19):7450-3.

- [397] Söderlund-Venermo M, Hokynar K, Nieminen J, Rautakorpi H, Hedman K. Persistence of human parvovirus B19 in human tissues. *Pathologie Biologie*. 2002;50(5):307-16.
- [398] Egli A, Infanti L, Dumoulin A, Buser A, Samaridis J, Stebler C, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *The Journal of infectious diseases*. 2009;199(6):837-46.
- [399] Delbue S, Tremolada S, Elia F, Carloni C, Amico S, Tavazzi E, et al. Lymphotropic polyomavirus is detected in peripheral blood from immunocompromised and healthy subjects. *Journal of clinical virology*. 2010;47(2):156-60.
- [400] Bonvicini F, Manaresi E, Gentilomi GA, Di Furio F, Zerbini M, Musiani M, et al. Evidence of human bocavirus viremia in healthy blood donors. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2011;71(4):460-2.
- [401] Wolfe ND, Switzer WM, Carr JK, Bhullar VB, Shanmugam V, Tamoufe U, et al. Naturally acquired simian retrovirus infections in central African hunters. *The Lancet*. 2004;363(9413):932-7.
- [402] Zheng H, Wolfe ND, Sintasath DM, Tamoufe U, LeBreton M, Djoko CF, et al. Emergence of a novel and highly divergent HTLV-3 in a primate hunter in Cameroon. *Virology*. 2010;401(2):137-45.
- [403] Heneine W, Switzer WM, Sandstrom P, Brown J, Vedapuri S, Schable CA, et al. Identification of a human population infected with simian foamy viruses. *Nature medicine*. 1998;4(4):403-7.
- [404] Lerche NW, Switzer WM, Yee JL, Shanmugam V, Rosenthal AN, Chapman LE, et al. Evidence of infection with simian type D retrovirus in persons occupationally exposed to nonhuman primates. *Journal of virology*. 2001;75(4):1783-9.
- [405] Sandstrom PA, Phan KO, Switzer WM, Fredeking T, Chapman L, Heneine W, et al. Simian foamy virus infection among zoo keepers. *The lancet*. 2000;355(9203):551-2.

- [406]** Dias LL, Amarilla AA, Poloni TR, Covas DT, Aquino VH, Figueiredo LTM. Detection of dengue virus in sera of Brazilian blood donors. *Transfusion*. 2012;52(8):1667-71.
- [407]** Sonoda S, Nakayama T. Detection of measles virus genome in lymphocytes from asymptomatic healthy children. *Journal of medical virology*. 2001;65(2):381-7.
- [408]** Abeles SR, Ly M, Santiago-Rodriguez TM, Pride DT. Effects of long term antibiotic therapy on human oral and fecal viromes. *PloS one*. 2015;10(8).
- [409]** Abeles SR, Pride DT. Molecular bases and role of viruses in the human microbiome. *Journal of molecular biology*. 2014;426(23):3892-906.
- [410]** Abeles SR, Robles-Sikisaka R, Ly M, Lum AG, Salzman J, Boehm TK, et al. Human oral viruses are personal, persistent and gender-consistent. *The ISME journal*. 2014;8(9):1753-67.
- [411]** Robles-Sikisaka R, Ly M, Boehm T, Naidu M, Salzman J, Pride DT. Association between living environment and human oral viral ecology. *The ISME journal*. 2013;7(9):1710.
- [412]** Lazarevic V, Whiteson K, Gaia N, Gizard Y, Hernandez D, Farinelli L, et al. Analysis of the salivary microbiome using culture-independent techniques. *Journal of clinical bioinformatics*. 2012;2(1):4.
- [413]** Das S, Krithiga GSP, Gopalakrishnan S. Detection of human herpes viruses in patients with chronic and aggressive periodontitis and relationship between viruses and clinical parameters. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP*. 2012;16(2):203.
- [414]** Zhu C, Li F, Wong MCM, Feng X-P, Lu H-X, Xu W. Association between herpesviruses and chronic periodontitis: a meta-analysis based on case-control studies. *PloS one*. 2015;10(12).

Serment d' Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول.
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 155

سنة : 2020

الفيروم البشري

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيد مصعب العبادي

المزاد في: 12 نونبر 1994 بجرسيف
طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط
من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الإنصباب؛ الديسبيوزس؛ العائيات؛ الفيروم التنفسي؛ الفيروم الجلدي؛
الفيروم المعوي

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد ياسين سخسوخ

عضو

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد أحمد كاووزي

أستاذ في طب الأطفال

السيدة مريمة الشادلي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة