

Les Bocavirus humains (HBoV)

F. MORINET¹

RÉSUMÉ

Les infections respiratoires humaines restent prédominantes dans le monde entier (200 millions de cas de pneumopathies annuellement) et sont, d'après l'OMS, responsables de 4 millions de décès. L'incidence la plus élevée est observée chez l'enfant de moins de cinq ans. L'implication, dans ces pathologies, des Bocavirus humains (HBoV), des *Parvoviridae* découverts récemment dans les sécrétions des voies aériennes, reste à préciser.

MOTS-CLÉS : bocavirus, homme, clinique, diagnostic.

I. - INTRODUCTION

Le premier bocavirus humain, HBoV1, a été mis au jour par Tobias Allander, en 2005, au Karolinska Institutet de Stockholm (1), dans les sécrétions nasopharyngées d'enfants présentant une infection respiratoire. La méthodologie mise en œuvre par l'équipe suédoise avait été la suivante : extraction des acides nucléiques, réactions de polymérisation en chaîne utilisant des amorces dégénérées, formation d'ADN double brin, polymérisation en chaîne standard, clonage des produits amplifiés, puis séquençage de ceux-ci (2, 3). L'analyse informatique de la séquence nucléotidique des amplicons obtenus révéla des homologies avec les génomes du parvovirus bovin et du virus minute canin, deux représentants du genre *Bocavirus* (sous-famille des *Parvovirinae* ; famille des *Parvoviridae*), soulevant ainsi l'hypothèse de l'origine animale de HBoV1. Deux ans plus tard, des virologues montpellierains observèrent les particules virales dans des sécrétions nasopharyngées comprenant plus de 10^8 copies d'ADN viral par millilitre (4) ; leur diamètre (25 nm) était compatible avec celui d'un parvovirus (Figure 1). Par la suite, trois autres bocavirus humains, HBoV2, HBoV3 et HBoV4, furent découverts dans les selles de sujets diarrhéiques (5, 6, 7).

II. - DONNÉES VIROLOGIQUES

La classification des virus HBoV comme parvovirus repose, outre leur homologie de séquence nucléotidique, sur l'organisation de leur génome : l'ADN simple brin (composé d'environ 5 000 nucléotides), principalement de polarité négative, code pour une protéine non structurale NS1 et deux protéines de capsid VP1 et VP2. Toutefois, contrairement aux parvovirus, les bocavirus codent

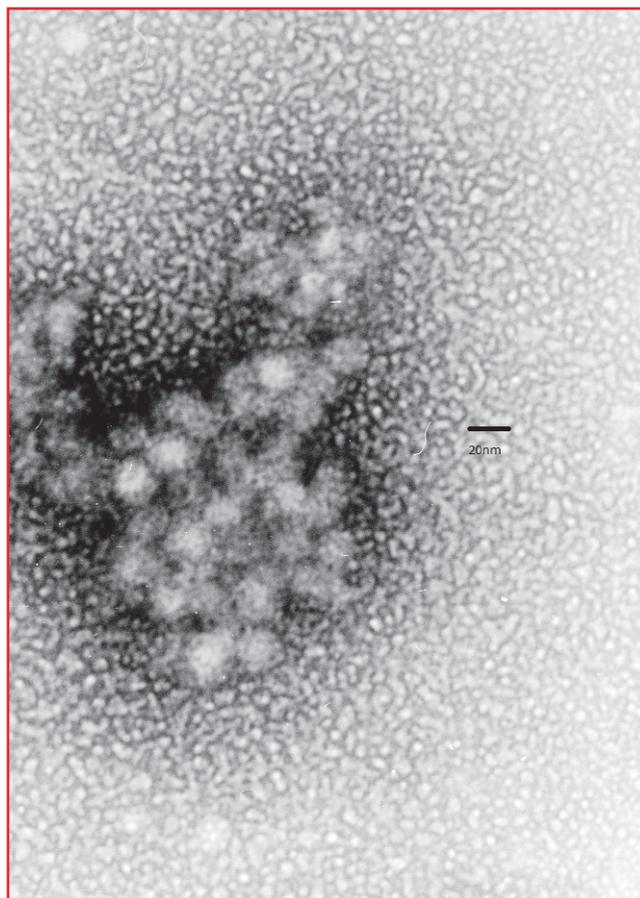


Fig. 1 - Mise en évidence, par immuno-microscopie électronique, de particules virales de Bocavirus humains dans des sécrétions nasopharyngées (courtoisie du Pr Pierre Lebon, Université Paris Descartes).

¹ Hôpital Saint-Louis, Pôle Biologie-Pathologie-Physiologie, Université Paris Diderot (Paris 7).

également pour une phosphoprotéine non structurale NP1 (8). La réplication virale se fait selon le modèle du cercle roulant, l'extrémité 3' servant d'amorce pour la polymérase cellulaire. Le rôle d'un virus auxiliaire (« helper ») aidant la réplication du bocavirus est possible. Cette hypothèse est étayée par l'observation selon laquelle, chez un patient immunodéprimé co-infecté avec le virus herpétique HHV-6, l'administration de Cidofovir entraîne une décroissance de la virémie à HHV-6 et une « éradication » du bocavirus (9).

L'analyse de la séquence primaire des protéines de capside a révélé que HBoV1 et les autres bocavirus humains divergent de 20 %, alors que HBoV2, HBoV3 et HBoV4 ne diffèrent entre eux que de 10 %. Par ailleurs, il semble que HBoV3 résulte d'une recombinaison entre HBoV1 et HBoV4.

III. - ÉPIDÉMIOLOGIE

Les Bocavirus humains ont une répartition mondiale, sur les cinq continents, sans limite géographique précise. HBoV1 est principalement associé à des manifestations respiratoires, mais peut être détecté également dans les selles de sujets diarrhéiques (10). La séroprévalence de HBoV1 est pratiquement de 100 % chez les enfants de plus de 2 ans et de 96 % chez les adultes. La technologie des PCR multiplex a révélé que les co-infections avec d'autres virus respiratoires sont fréquentes, oscillant entre 60 et 90 %, rendant le rôle de HBoV1 difficile à appréhender.

Une virémie survenant lors des infections humaines à HBoV, la prévalence de ces infections chez les donneurs de sang et de l'infectiosité des dérivés sanguins méritaient d'être étudiées. Une étude chinoise, publiée en 2015, rapporte une prévalence de 9,06 %, principalement de HBoV1, chez les donneurs de sang, avec une charge virale oscillant entre 5×10^2 et 3×10^6 copies d'ADN viral par ml ; la prévalence d'IgG anti-HBoV1 est d'environ 20 %. Les résultats concernant les dérivés sanguins sont malheureusement difficiles à interpréter, exceptés ceux d'une étude allemande montrant clairement l'absence de ces virus dans ces produits (11).

IV. - MANIFESTATIONS CLINIQUES

Ce sont surtout les manifestations cliniques associées à une infection par HBoV1 qui sont les mieux répertoriées. Chez l'enfant, il s'agit le plus souvent d'atteintes respiratoires avec râles sibilants, mais des épisodes de bronchiolites ont été également rapportés ; dans cette dernière manifestation clinique, HBoV1 arrive, en termes de fréquence, derrière le virus respiratoire syncytial et les rhinovirus (12, 13). Des études suggèrent que les primo-infections associées à des charges virales respiratoires élevées seraient symptomatiques, contrairement aux réac-

tivations avec charges virales faibles, asymptomatiques (14). Une atteinte familiale n'a pas permis de préciser le taux d'attaque à partir du cas index, mais pose le problème d'une réactivation ou d'une réinfection chez l'adulte (15).

Des cas d'encéphalites ont été également rapportés (16, 17, 18). Dans l'étude de Mitui et collaborateurs, chez 69 enfants présentant une encéphalite, des Bocavirus humains ont été détectés dans le LCR de 4 sujets (5,8 %) : il s'agissait de HBoV1 (2 cas) et de HBoV2 (2 cas), la leucocytorachie était normale et aucune IgM spécifique n'était décelée dans le LCR (16). La survenue d'une myocardite fatale chez un enfant de 13 mois a été associée à une infection disséminée à HBoV2, mais le virus n'a pas été révélé dans le myocarde (19). Le rôle pathogène potentiel des bocavirus humains chez le patient immunodéprimé ou greffé avec des cellules souches est, quant à lui, en cours d'investigation (20, 21).

V. - DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

De nombreuses firmes commercialisent des PCR multiplex permettant de détecter les bocavirus et les virus co-infectant et, pour mieux connaître la sensibilité et la spécificité de chacun de ces tests, nous renvoyons le lecteur à l'excellente revue de synthèse sur ce sujet (22). De manière très explicite, la recherche de HBoV1, limitée au tractus respiratoire, n'est pas suffisante et pour prouver une primo-infection, il faut lui associer une étude sérologique (IgG et IgM) spécifique et la recherche d'ADN viral sérique (23).

En 2009, Dijkman et collaborateurs ont mis au point une culture des virus HBoV sur épithélium de trachée polarisée, ce qui fut par la suite confirmé par l'équipe de Jianming Qiu (24, 25, 26). Ce système permissif est toutefois difficilement applicable en routine.

VI. - PERSPECTIVES

Il reste de nombreuses incertitudes sur le réel pouvoir pathogène des Bocavirus humains, notamment dans les infections respiratoires et digestives. En l'absence de traitement spécifique, celui-ci reste purement symptomatique ; le rôle des gammaglobulines polyvalentes reste à préciser. La survenue d'encéphalite, de myocardite, voire de vascularite chez l'enfant pose le problème du tropisme de ces virus, qui pourrait être plus large que prévu (27).

Remerciements

Je remercie vivement les Professeurs Bruno Pozzetto (Université Jean Monnet, Saint-Étienne), Pierre Lebon (Université Paris Descartes) et le Docteur Jérôme Le Goff (Université Paris Diderot) pour l'analyse critique de ce manuscrit et leurs discussions et suggestions stimulantes.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; **102** (36) : 12891-6.
- (2) Froussard P. A random-PCR method (rPCR) to construct whole cDNA library from low amounts of RNA. *Nucleic Acids Res* 1992 ; **20** (11) : 2900.
- (3) Telenius H, Carter NP, Bebb CE, Nordenskjöld M, Ponder BA, Tunnacliffe A. Degenerate oligonucleotide-primed PCR: general amplification of target DNA by a single degenerate primer. *Genomics* 1992 ; **13** (3) : 718-25.
- (4) Brieu N, Gay B, Segondy M, Foulongne V. Electron microscopy observation of human bocavirus (HBoV) in nasopharyngeal samples from HBoV-infected children. *J Clin Microbiol* 2007 ; **45** (10) : 3419-20.
- (5) Kapoor A, Slikas E, Simmonds P, Chieochansin T, Naeem A, Shaikat S, *et al.* A newly identified bocavirus species in human stool. *J Infect Dis* 2009 ; **199** (2) : 196-200.
- (6) Arthur JL, Higgins GD, Davidson GP, Givney RC, Ratcliff RM. A novel bocavirus associated with acute gastroenteritis in Australian children. *PLoS Pathog* 2009 ; **5** (4) : e1000391.
- (7) Kapoor A, Simmonds P, Slikas E, Li L, Bodhidatta L, Sethabutr O, *et al.* Human bocaviruses are highly diverse, dispersed, recombination prone, and prevalent in enteric infections. *J Infect Dis* 2010 ; **201** (11) : 1633-43.
- (8) Schildgen O, Qiu J, Söderlund-Venermo M. Genomic features of the human bocaviruses. *Future Virol* 2012 ; **7** (1) : 31-9.
- (9) Streiter M, Malecki M, Prokop A, Schildgen V, Lüsebrink J, Guggemos A, *et al.* Does human bocavirus infection depend on helper viruses? A challenging case report. *Virol J* 2011 ; **8** : 417.
- (10) Schildgen O. Human bocavirus: lessons learned to date. *Pathogens* 2013 ; **2** (1) : 1-12.
- (11) Li H, He M, Zeng P, Gao Z, Bian G, Yang C, *et al.* The genomic and seroprevalence of human bocavirus in healthy Chinese plasma donors and plasma derivatives. *Transfusion* 2015 ; **55** (1) : 154-63.
- (12) Foulongne V, Segondy M. Bocavirus humains (HBoV). *Pathol Biol (Paris)* 2009 ; **57** (2) : 197-202.
- (13) Jacques J, Moret H, Renois F, Lévêque N, Motte J, Andréoletti L. Human Bocavirus quantitative DNA detection in French children hospitalized for acute bronchiolitis. *J Clin Virol* 2008 ; **43** (2) : 142-7.
- (14) Zhou L, Zheng S, Xiao Q, Ren L, Xie X, Luo J, *et al.* Single detection of human bocavirus 1 with a high viral load in severe respiratory tract infections in previously healthy children. *BMC Infect Dis* 2014 ; **14** : 424.
- (15) Jula A, Waris M, Kantola K, Peltola V, Söderlund-Venermo M, Hedman K, *et al.* Primary and secondary human bocavirus 1 infections in a family, Finland. *Emerg Infect Dis* 2013 ; **19** (8) : 1328-31.
- (16) Mitui MT, Tabib SM, Matsumoto T, Khanam W, Ahmed S, Mori D, *et al.* Detection of human bocavirus in the cerebrospinal fluid of children with encephalitis. *Clin Infect Dis* 2012 ; **54** (7) : 964-7.
- (17) Mori D, Ranawaka U, Yamada K, Rajindrajith S, Miya K, Perera HK, *et al.* Human bocavirus in patients with encephalitis, Sri Lanka, 2009-2010. *Emerg Infect Dis* 2013 ; **19** (11) : 1859-62.
- (18) Yu JM, Chen QQ, Hao YX, Yu T, Zeng SZ, Wu XB, *et al.* Identification of human bocaviruses in the cerebrospinal fluid of children hospitalized with encephalitis in China. *J Clin Virol* 2013 ; **57** (4) : 374-7.
- (19) Brebion A, Vanlieferinghen P, Déchelotte P, Boutry M, Peigue-Lafeuille H, Henquell C. Fatal subacute myocarditis associated with human bocavirus 2 in a 13-month-old child. *J Clin Microbiol* 2014 ; **52** (3) : 1006-8.
- (20) Sadeghi M, Kantola K, Finnegan DP, McCaughey C, Hedman L, Söderlund-Venermo M, *et al.* Possible involvement of human bocavirus 1 in the death of a middle-aged immunosuppressed patient. *J Clin Microbiol* 2013 ; **51** (10) : 3461-3.
- (21) Renaud C, Campbell AP. Changing epidemiology of respiratory viral infections in hematopoietic cell transplant recipients and solid organ transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis* 2011 ; **24** (4) : 333-43.
- (22) Pillet S, Lardeux M, Dina J, Grattard F, Verhoeven P, Le Goff J, *et al.* Comparative evaluation of six commercialized multiplex PCR kits for the diagnosis of respiratory infections. *PLoS One* 2013 ; **8** (8) : e72174.
- (23) Korppi M. Polymerase chain reaction in respiratory samples alone is not a reliable marker of bocavirus infection. *Pediatr Pulmonol* 2014 ; **49** (5) : 515-6.
- (24) Dijkman R, Koekkoek SM, Molenkamp R, Schildgen O, van der Hoek L. Human bocavirus can be cultured in differentiated human airway epithelial cells. *J Virol* 2009 ; **83** (15) : 7739-48.
- (25) Huang Q, Deng X, Yan Z, Cheng F, Luo Y, Shen W, *et al.* Establishment of a reverse genetics system for studying human bocavirus in human airway epithelia. *PLoS Pathog* 2012 ; **8** (8) : e1002899.
- (26) Deng X, Li Y, Qiu J. Human bocavirus 1 infects commercially-available primary human airway epithelium cultures productively. *J Virol Methods* 2014 ; **195** : 112-9.
- (27) Bajolle F, Meritet JF, Rozenberg F, Chalumeau M, Bonnet D, Gendrel D, *et al.* Markers of a recent bocavirus infection in children with Kawasaki disease: "a year prospective study". *Pathol Biol (Paris)* 2014 ; **62** (6) : 365-8.