



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة متنوري قسنطينة 1

كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Microbiologie

قسم : الميكروبيولوجيا

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie Moléculaire des Microorganismes

Intitulé :

Étude sur la composition du virome humain et l'effet du
lait maternel sur l'implantation du virobiote intestinal.

Préparé par : LAMAMRI Abir et ZEGHAD Razane

Le : 29/09/ 2021

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : Pr HADDI Mohamed Laid (Professeur- UFM Constantine 1).

Encadrante : Dr BOUBEKRI Karima (MCA- UFM Constantine 1).

Examinatrice : Dr ABDELAZIZ Ouided (MCB- UFM Constantine 1).

Année universitaire
2020- 2021

Remerciement

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

En second lieu nous tenons à remercier notre encadrante

Dr BOUBEKRI KARIMA

pour l'orientation, la confiance, la patience qui a constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port. Nous souhaitons lui exprimer toute notre gratitude et notre profonde reconnaissance pour sa disponibilité sans faille et pour ses précieux conseils. Qu'elle trouve dans ce travail un hommage vivant à sa haute personnalité.

*Nos vifs remerciements vont également aux **membres de jury** Pr HADDI Mohamed Laid et Dr ABDELAZIZ Ouided, pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.*

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à nos parents pour leur contribution, leur soutien et leurs sacrifices, à nos proches et amis, qui nous ont toujours encouragés au cours de la réalisation de ce mémoire.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A mes chers parents, qui m'ont éclairé le chemin de la vie par leurs grands soutiens, leurs encouragements, et leurs dévouements exemplaires, aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma considération et l'amour éternel pour les sacrifices que vous avez déployés pour mon instruction et mon bien être dans les meilleures conditions.

A ma très chère mère MALIKA, a la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans, tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

A mon très cher père TOUFIK, a l'homme de ma vie, mon exemple éternel, Qu'Allah lui accorde le plus haut paradis.

A mon cher frères Sid-Ali et ma chère sœur DILINDA les mots ne suffisent pas pour Vous exprimez l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous.

A ma grand-mère, que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés dans vos prières. A ma chère tante SIHEM t'était toujours là pour moi

A mes chères ami(e)s AMANI, IMENE, HADJER, je vous aime

A mon équipe de travail qui m'ont toujours soutenu et encouragé AHLEM, NAOUFEL, AMINA, RYM et ANOUAAR je vous remercie énormément.

A mon cher binôme ABIR, ma meilleure amie avec qui j'ai passé de bonnes années d'études, que ce travail soit le témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je te souhaite une vie pleine de bonheur.

A mes ami(es) et proches, et à ceux qui me donnent de l'amour et la vivacité A qui je dois ma reconnaissance, je vous remercie vivement pour votre présence

Razane

Dédicaces

Je tiens tout d'abord à remercier 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.

À mes chers parents

pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études, Puisse Dieu tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et Bonheur

A mes très chers sœurs et frères

Nour, Chaima, Khadija, Aymen et Mouad pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral, Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur

Et à toute ma famille

A mes amis de toujours

Serine, Razane, Djihane, Asma et Nesrine Il me serait difficile de vous citer toutes, vous êtes dans mon cœur. En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.

Merci d'être toujours là pour moi.

Abir

Résumé

Titre : Etude sur la composition du virome humain et l'effet du lait maternel sur l'implantation du virobiote intestinal.

L'être humain est bien plus que la somme de ses cellules et abrite des milliards de microbes. Parmi eux, la communauté virale qui constitue son virome. Nos objectifs de recherche sont de mettre la lumière sur la composition de la flore virale humaine, sa diversité et comprendre les origines de sa colonisation. Grâce aux techniques métagénomiques et séquençage de nouvelle génération, un nombre croissant de publications démontre la présence de communautés virales dans tous les sites corporels, particulièrement dans l'intestin, les voies respiratoires, la peau, la cavité buccale, le sang et dans les voies génito-urinaires. Cette communauté regroupe l'ensemble des virus capables d'infecter nos cellules somatiques et germinales, les rétrovirus endogènes (8% du génome humain) et les bactériophages. L'une des extraordinaires découvertes est la présence de virus géant et virophages dans le virobiote intestinal. Le lait maternel semble jouer un rôle important dans la première colonisation virale chez le nourrisson, de même que la transmission de différents virus pathogènes pendant l'allaitement.

Malgré le développement des méthodes d'analyses génomiques, il reste encore de nombreux défis à relever pour parvenir à identifier d'autres virus « notamment la matière sombre virale » et connaître leurs interactions avec le microbiome et par conséquent le génome humain.

Mots clés : virome, virus, bactériophages, symbiose, allaitement.

Abstract:

Title: Study on the composition of the human virome and the effect of breast milk on the implantation of the intestinal virobiote.

The human being is much more than a sum of cells and it is a home for trillions of microbes. Among them, the viral community that constitutes his virome. Our research objectives shed lights on the composition of human viral flora, its diversity and to understand the origins of its colonization.

Using metagenomic and next-generation sequencing techniques, a growing body of literature demonstrates the presence of viral communities in all bodily sites, particularly in the gut, respiratory tract, skin, oral cavity, blood and genitourinary tract. This community includes all the viruses capable of infecting our somatic and germ cells, endogenous retroviruses (8% of the human genome) and bacteriophages. One of the extraordinary discoveries is the presence of giant viruses and virophages in the intestinal virobiote. Breast milk appears to play an important role in the first viral colonization in infants, as well as the transmission of different pathogenic viruses during breastfeeding.

Despite the development of genomic analysis methods, there are still many challenges to be met in identifying other viruses "including viral dark matter" and to know their interactions with the microbiome and therefore, the human genome.

Keywords: Virome, virus, bacteriophages, symbiosis, lactation, virophage.

ملخص

العنوان: دراسة حول مكونات الفيروس البشري وتأثير الرضاعة الطبيعية على زرع الفيروسات المعوية.

الكائن البشري هو أكثر من مجرد مجموعة خلايا، بل هو موطن لتريليونات من الميكروبات، من بينها، المجتمع الفيروسي الذي يشكل الفيروس. الهدف من هذا البحث هو تسليط الضوء على مكونات المجتمع الفيروسي البشري وتنوعه وفهم اصول استعماره.

بفضل الميتاجينومكس وتقنيات التسلسل من الجيل الجديد، هناك عدد متزايد من المنشورات يبين وجود مجتمعات فيروسية في جميع مواقع الجسم، وخاصة في الأمعاء، الجهاز التنفسي، الجلد وتجويف الفم، الدم والجهاز البولي التناسلي. هذا المجتمع يشمل كل الفيروسات القادرة على إصابة الخلايا الجسدية والجنسية، الفيروسات القهقرية الذاتية او الارتجاجية (8% من الجينوم البشري) والعاتيات. أحد الاكتشافات العظيمة وجود فيروسات عملاقة وفيروس فاج في الفيروس المعوي.

تبين ان لبن الام يلعب دورًا مهمًا في الاستعمار الفيروسي الأولي للرضع، وكذلك انتقال مختلف الفيروسات المسببة للأمراض أثناء الرضاعة الطبيعية.

على الرغم من تطور طرق تحليل الجينوم، لا يزال هناك الكثير من التحديات اللازمة لتشخيص فيروسات أخرى بنجاح "خاصة المادة الفيروسية الداكنة" ومعرفة تفاعلاتها مع الميكرو بيوم وبالتالي الجينوم البشري.

الكلمات المفتاحية: الفيروس، الفيروس، العاتيات، التكافل، الإرضاع، الفيروفاج.

Liste des figures

| | |
|---|-----------|
| Figure 01 : Virophage inclus dans une capsid de Mimivirus, observé en microscopie électronique à transmission..... | 4 |
| Figure 02 : Virus de la grippe A..... | 5 |
| Figure 03 : Représentation d'une structure hélicoïdale..... | 6 |
| Figure 04 : Schéma montrant la structure d'un virus icosaédrique non enveloppé (A) et enveloppé (B) | 7 |
| Figure 05 : Une comparaison de la hiérarchie des rangs taxonomiques de l'ICTV en 1991-2017 et 2019..... | 9 |
| Figure 06 : Classification de l'EBOV, du SARS-CoV et du virus de l'herpès simplex 1 dans la hiérarchie taxonomique à 15 rangs..... | 10 |
| Figure 07 : Voies d'entrée du virus dans les cellules..... | 13 |
| Figure 08 : Transport du génome et répllication virale (hépatite B. adénovirus virus de l'herpès et virus de l'influenza) | 14 |
| Figure 09 : Formation de nucléocapsides et formation de virions matures..... | 15 |
| Figure 10 : Structure d'un bactériophage..... | 16 |
| Figure 11 : Cycles de vie des bactériophages..... | 17 |
| Figure 12 : Les différents composants du virome humain | 20 |
| Figure 13 : Représentation de la transmission de rétrovirus endogène dans une cellule Hôte..... | 25 |
| Figure 14 : La fonction du virome humain..... | 28 |
| Figure 15 : Les facteurs qui influencent le virome humain..... | 29 |
| Figure 16 : Le virome humain dans les différents sites corporels..... | 32 |

| | |
|--|-----------|
| Figure 17 : L'infection par le MNV corrige les anomalies intestinales des souris dépourvues de microbiote bactérien | 34 |
| Figure 18 : Le virome intestinal dans la maladie et la santé | 35 |
| Figure 19 : L'assemblage progressif du virome pédiatrique..... | 41 |
| Figure 20 : Le cycle de transmission du virus zika et les organes cibles | 46 |
| Figure 21 : Représentation du virus Ebola..... | 47 |
| Figure 22 : Le cycle de transmission du virus du Nil occidental | 50 |
| Figure 23 : La structure viral du SARS-COV 2 | 51 |
| Figure 24 : Etapes d'une étude de métagénome viral | 55 |

Liste des tableaux

| | |
|---|-----------|
| Tableau 1 : Les virus eucaryotes qui infectent le corps humain | 23 |
| Tableau 2 : Les classes des rétrovirus endogènes | 24 |
| Tableau 3 : Outils Bioinformaiques pour l'analyse des génomes viraux | 56 |

LISTE DES ABREVIATIONS :

ADNdb : Acide désoxyribonucléique double brin

ADNsb : Acide désoxyribonucléique simple brin

ARNdb : Acide ribonucléique double brin

ARNm : Acide ribonucléique messenger

ARNsb : Acide ribonucléique simple brin

BLAST: Basic Local Alignment Search Tool

DNase: Désoxyribonucléase

EBOV: Virus Ebola

EBV: Virus d'Epstein-Barr

HHV-7 : Herpès virus humain type 7

HSV-1 : Virus Herpès simplex de type 1

HSV-2 : Virus Herpès simplex de type 1

HTLV-1 : Virus T-lymphotrope 1 humain

MVE : Maladie à virus Ebola

NGS : Next Generation Sequencing

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Amplification en chaîne par polymérase

RdRP : ARN polymérase dépendante de l'ARN

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VHE : Virus de l'Hépatite E

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VZV : Virus varicelle-zona

ZIKV : Virus Zika

Table des matières :

| | |
|---|-----|
| Remerciements | i |
| Dédicaces | ii |
| Liste des figures | ix |
| Liste des tableaux | x |
| Liste des abréviations | xi |
| Table des matières | xii |
| Introduction | 1 |
| Partie bibliographique | |
| Chapitre 1 : Généralités sur les virus | |
| 1. Définition des virus..... | 3 |
| 2. Structure des virus | 4 |
| 2.1. Le génome viral | 4 |
| 2.2. La capside | 5 |
| 2.3. L'enveloppe ou péplos | 6 |
| 3. Classification | 7 |
| 3.1. Les systèmes de classification | 8 |
| 3.1.1. ICTV (comité international de taxonomie des virus) | 8 |
| 3.1.2. Baltimore | 8 |
| 4. Le cycle de réplication d'un virus..... | 11 |
| 4.1. Cycle de réplication des virus qui infectent les cellules eucaryotes | 11 |
| 4.2. Cycle de réplication des bactériophages..... | 15 |
| Chapitre 2 : Le virome humain | |
| I. Notion du virome humain | 19 |
| 1. Les composants du virome humain | 20 |
| 1.1. Les virus eucaryotes | 20 |
| 1.2. Les bactériophages..... | 21 |
| 1.3. Les rétrovirus endogène..... | 22 |
| 1.4. Les virus géants..... | 24 |
| 2. Le rôle du virobiote..... | 25 |
| 3. Les facteurs qui influencent le virome humain | 26 |

| | |
|--|-----------|
| 3.1. Diète (régime alimentaire)..... | 27 |
| 3.2. L'immunité et la génétique de l'hôte | 28 |
| 3.3. Géographie et stochastique de la colonisation | 29 |
| 3.4 D'autres facteurs | 29 |
| 4. Le virome humains dans les différents sites corporels | 30 |
| 4.1. Tractus gastro-intestinal | 30 |
| 4.2 .Voie respiratoire | 31 |
| 4.3. La peau | 31 |
| 4.4. Cavité buccale | 35 |
| 4.5. Le sang | 36 |
| 4.6. Le système nerveux | 37 |
| 4.7. Voie génito-urinaire | 37 |
| Chapitre 3 : Le virome infantile et l'allaitement maternel | 38 |
| 1. L'allaitement maternel et le virome infantile | 38 |
| 2. La mise en place du virome humain chez les nourrissons | |
| 2.1 Le virome à l'accouchement | 39 |
| 2.2 Les premiers virus détectés chez les nourrissons | 39 |
| 3. Epidémiologique des infections virales transmissibles par l'allaitement maternel... | 40 |
| 3.1 Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)..... | 42 |
| 3.2. Virus des hépatites B, C, et E | |
| 3.2.1 Virus de l'hépatite B (VHB)..... | 43 |
| 3.2.2 Virus de l'hépatite C (VHC)..... | 43 |
| 3.2.3 .Virus de l'hépatite E (VHE)..... | 43 |
| 3.3. Le rétrovirus oncogène T-lymphotrope de type 1 humain (HTLV-1)..... | 44 |
| 3.4. Virus zika (ZIKV)..... | 44 |
| 3.5 Virus Ebola (EBOV)..... | 44 |
| 3.6. Herpès virus | 45 |
| 3.6.1. Herpès simplex virus (HSV1 et HSV2)..... | 46 |
| 3.6.2. Virus de la varicelle et du zona | 47 |
| 3.6.3. Cytomégalovirus..... | 48 |

| | |
|--|-----------|
| 3.6.4 Virus Epstein-Barr | 48 |
| 3.7. Virus du Nil occidental (VWN)..... | 48 |
| 3.8. Coronavirus..... | 49 |
| Chapitre 4 : Les méthodes d'étude du virome humain | 49 |
| 1. Les techniques d'étude du virome humain | 50 |
| 2. Principe et application de la métagénomique | |
| 3. Les principales étapes de métagénomique | 53 |
| 3.1. Préparation d'échantillon | 53 |
| 3.2. Construction des bibliothèques | 54 |
| 3.3. Séquençage | 54 |
| 3.4. Analyse bio-informatique | 54 |
| 4. Les méthodes de la bio-informatique pour l'analyse du virome humain | 54 |
| Conclusion..... | 5 |
| | 55 |
| | 57 |



Introduction

Introduction

Le virobiote humain est un composite de particules virales qui existe sur et à l'intérieur du corps humain. Les génomes de ces parasites sont connus sous le nom de virome qui constitue la fraction virale du microbiome.

L'étude du microbiome et de virome s'est considérablement développée depuis le début du 21^e siècle grâce aux techniques de séquençage de nouvelle génération, et des technologies dites « omiques ». Le lancement du premier projet sur le microbiome humain par les instituts nationaux de santé (*The National Institutes of Health*) des Etats Unis en 2007 a généré les ressources et l'expertise nécessaires pour caractériser le microbiome humain et analyser son rôle dans la santé et la maladie (<https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/>).

Toutefois, la majorité des recherches sur le microbiome humain sont orientées vers la composante bactérienne, mais un nombre grandissant de publications démontre la présence des communautés virales dans tout le corps.

Le virome est formé de l'ensemble de tous les virus qui infectent les cellules somatiques et germinales, et qui attaquent les cellules procaryotes et les autres eucaryotes dans le corps humain (Matusali *et al.*, 2018). Une étude dirigée par le Dr Kei Sato de l'Université de Tokyo publiée en juin 2020 a trouvé des virus dans les tissus humains, notamment le cerveau, le sang, les reins et le foie (Olivier, 2021). L'une des extraordinaires découvertes est la présence de virus géant et virophages dans le virobiote, le premier virus géant des amibes isolé chez l'homme provenait du tube digestif (Colson *et al.*, 2013). La plupart des virus restent à découvrir, appelés par certains scientifiques « matière sombre virale » (Olivier, 2021).

De nombreuses questions fondamentales ont été soulevées concernant le virome, notamment l'impact des virus eucaryotes et des bactériophages sur le corps humain, ainsi que de nouvelles façons d'exploiter les virus pour manipuler notre microbiome et nous protéger des maladies.

Dans ce contexte, notre question de recherche est donc : *Que savons-nous du virome humain ?*

Pour répondre à cette question, une révision sur les virus, leurs structures phénotypiques et génotypiques ainsi que leur taxonomie et cycle de réplication sont discutés dans le premier chapitre. La seconde partie est consacrée à l'étude du virobiote et sa diversité, sa présence dans les différentes parties du corps et les facteurs qui influencent son existence. Par la suite, nous

avons établi la relation entre le lait maternel et la première colonisation des virus chez les nourrissons, de même que, la transmission de différents virus pathogènes pendant l'allaitement. A la fin, les méthodes d'analyses innovantes les plus utilisées pour identifier le virome sont expliquées dans le dernier chapitre.



Chapitre I :
Généralité sur les virus

1. Les virus

Les virus ont été découverts à la fin du XIXe (ou 19e siècle) siècle comme agents filtrables provoquant des maladies infectieuses des plantes et des animaux. Ce sont de petits parasites intracellulaires obligatoires submicroscopiques, qui contiennent soit de l'ADN soit de l'ARN comme génome.

Les virus sont des entités biologiques qui n'ont pas de structure cellulaire. Ce qui signifie, ils manquent de la plupart des composants des cellules, tels que les organites, les ribosomes et la membrane plasmique. Ainsi, ils ne peuvent pas synthétiser de protéines et utilisent la machinerie de la cellule hôte pour traduire leur ARNm en protéines.

Généralement, ces particules sont de très petite taille, un virus est environ dix fois plus petit qu'une bactérie et cent fois plus petite qu'une cellule. La plupart des virus varient en diamètre de 20 nanomètres à 250-400 nm, les plus gros, cependant, mesurent environ 500 nm de diamètre et environ 700 à 1000 nm de longueur (Wagner, 1967)

Il est intéressant de noter qu'en 2003 La Scola et son équipe ont identifié pour la première fois un virus géant, qui l'ont nommé Mimivirus - abréviation de "microbe mimant" pour refléter sa grande taille et ses propriétés apparentes de coloration de Gram. Le virus a un diamètre de capsid de 400 à 500 nanomètres (nm) et un diamètre de particule total, y compris les fibres d'environ 750nm (La Scola *et al.*, 2003). Les génomes des Mimivirus (*Acanthamoeba polyphagamimivirus* (APMV) et des Pandoravirus (*Pandoravirussalinus*) qui comptent parmi les plus gros virus connus vont de 1,2 à 2,5 Mb (Xiao *et al.*., 2005 ; Guo *et al.*., 2015 ; Philippe *et al.*., 2013).

Seuls les virus géants et les plus complexes qui sont non filtrables peuvent être observés au microscope optique à la résolution la plus élevée.

Des études ultérieures ont montré que les virus infectent tous les domaines de la vie, y compris les bactéries et les archées qui sont parasités par les bactériophages (Haynes *et al.*, 2011). Étonnamment, une nouvelle recherche a démontré que les virophages peuvent infecter des virus géants pour se répliquer et survivre (figure 01). Parmi ses derniers, le virophage Sputnik, un petit virus de 50 nm ne se réplique pas dans les amibes à moins que la cellule ne soit également

infectée par un mimivirus. L'infection par Spoutnik réduit les rendements de mimivirus et diminue également l'étendue de la destruction des amibes par le plus gros virus (Calogero *et al.*, 2018).

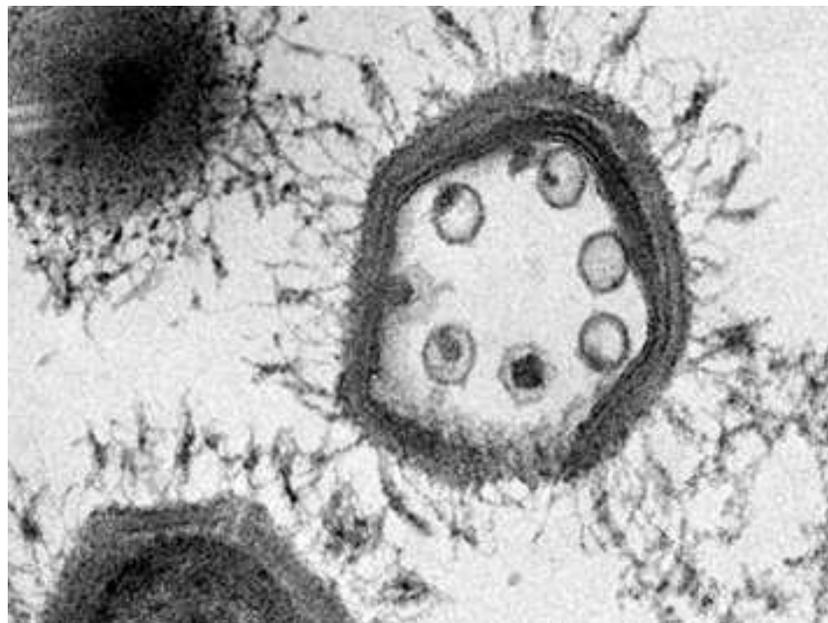


Figure 01 : Virophage inclus dans une capsid de Mimivirus, observé en microscopie électronique à transmission (© Didier Raoult/CNRS)

2. La structure des virus

2.1 Le Génome viral

Les virus peuvent se répliquer avec fidélité ou erreur (mutation) ; cette capacité à muter est responsable de la capacité de certains virus à changer légèrement chez chaque personne infectée, ce qui rend le traitement difficile. Les excellents exemples qui reflètent le phénomène de mutation est le génome du virus de la grippe A (figure 02).

Et le génome du coronavirus (SARS-Cov-2) à l'origine de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). C'est un génome à RNA qui est composé de 30 000 nucléotides. Lorsque le virus se réplique, des mutations surviennent parfois dans la séquence de nucléotides.

De nombreuses mutations n'ont aucune conséquence, certaines mutations affaiblissent le virus, et d'autres ont un impact sur le phénotype. De telles mutations peuvent altérer divers aspects de la biologie du virus, tels que la pathogénicité, l'infectiosité, la transmissibilité et/ou l'antigénicité (Carabelli *et al.*, 2021).

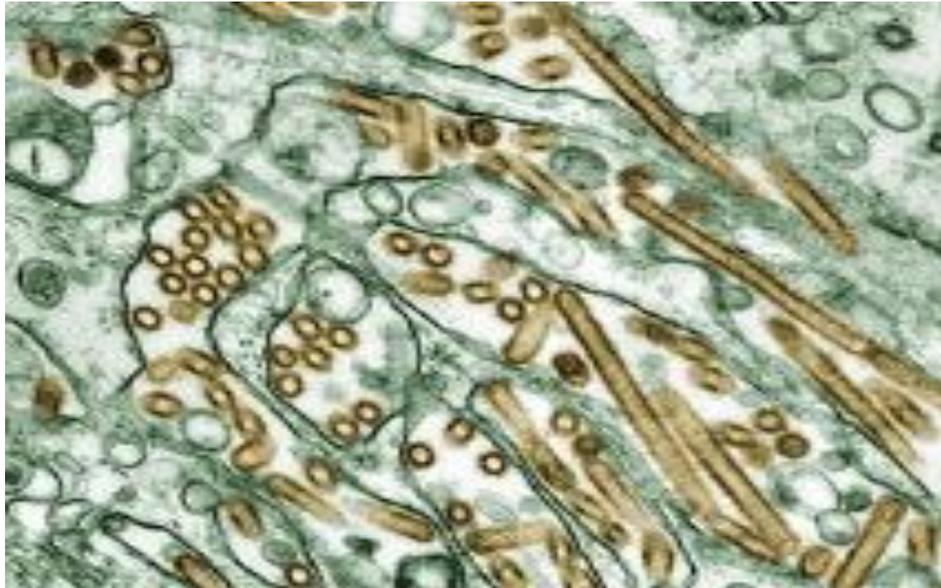


Figure 02 : Virus de la grippe A (Goldsmith, 1997).

Le virus de la grippe A (doré) cultivé dans des cellules de reins de canidés (en vert.)

2.2 La Capside

Les capsides sont formées par l'assemblage de sous-unités protéiques répétitives qui sont parfois appelées capsomères. La collection formée par la capside protéique et l'acide nucléique viral s'appelle la nucléocapside.

Selon la protéine de la capside, la capside est principalement divisée en deux catégories :

-Tubulaire ou hélicoïdale : 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 des animaux qui présentent ce type de symétrie ont des génomes d'ARN (figure 03).

-Polyédrique ou icosaédrique : Les protéines types des virus icosaédriques possèdent une structure caractéristique, qui consiste en 150 à 200 acides aminés arrangés en huit feuilletts bêta antiparallèles. L'icosaèdre est un polyèdre comportant 12 sommets, 20 faces et 30 arêtes. Les unités de structure protéique se groupent en capsomères formés de 6 sous-unités hexamères situés sur les faces ou 5 sous-unités, pentamères, situés sur les sommets, portant les récepteurs du

virus pour la cellule (figure 04). Tous les virus sauf les plus complexes présentent une symétrie hélicoïdale ou icosaédrique.

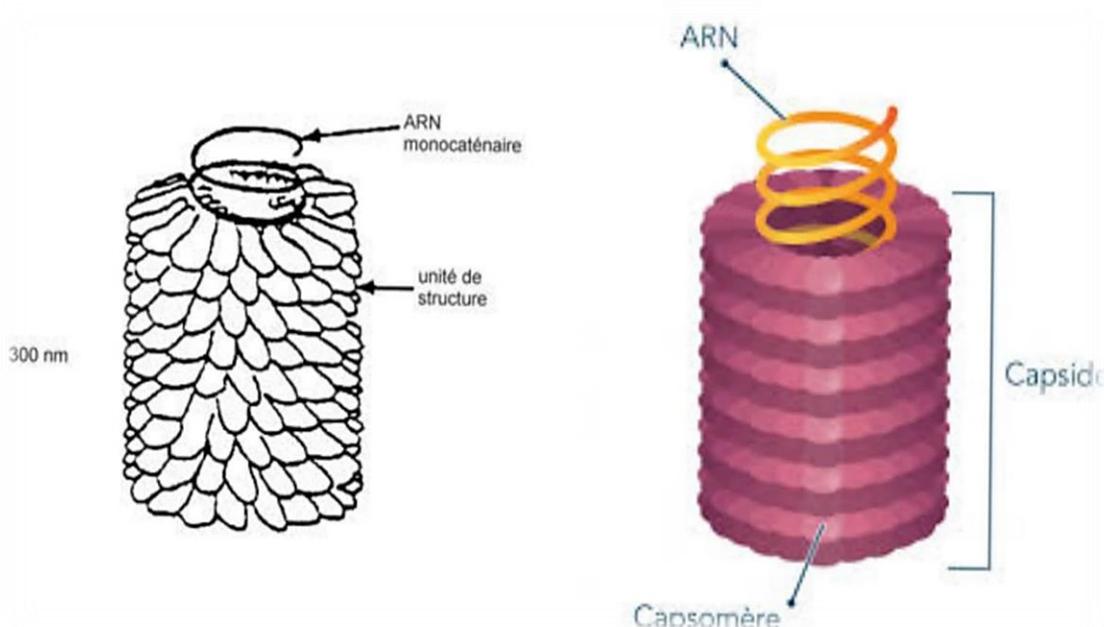


Figure 03 : Représentation d'une structure hélicoïdale (Parlons science, 2020)

2.3 L'enveloppe ou péplos :

Certains virus ont également une enveloppe lipidique dérivée de la membrane cellulaire. Ceux-ci sont appelés virus enveloppés. Cependant, en l'absence d'enveloppe, on parle de virus « nus ». L'enveloppe joue un rôle important dans la liaison du virus aux cellules cibles via des glycoprotéines membranaires spécifiques des récepteurs cellulaires. L'enveloppe virale contient des glycoprotéines virales, parfois appelées spicules qui sont des récepteurs de virus cellulaires. Parfois, le poids de la glycoprotéine dépasse 75 % des glucides. Ces protéines sont souvent des antigènes importants et remplissent plusieurs fonctions en même temps : par conséquent, l'hémagglutinine agit comme un initiateur (se liant aux récepteurs cellulaires) et permet la fusion membranaire (Hurax, 2007).

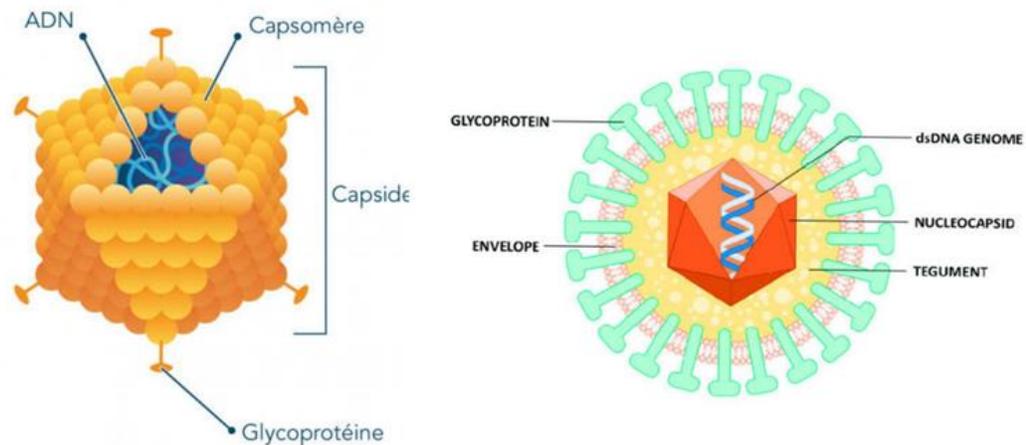


Figure 04 : Schéma montrant la structure d'un virus icosaédrique non enveloppé (A) et enveloppé (B) (Parlons science, 2020)

L'enveloppe du virus contient également une protéine de transport membranaire, qui contient plusieurs domaines transmembranaires hydrophobes. Ces protéines assurent l'échange entre les virions et le monde extérieur et jouent un rôle important dans la maturation biochimique des particules virales (Donald, 1975).

3. Classification

La classification des virus consiste à diviser les virus en groupes de plus en plus larges. Les virus sont classés selon des caractéristiques phénotypiques, telles que la morphologie des particules virales implantées ultérieurement, le type d'acide nucléique, mode de réplication, l'organisme hôte et le type de maladie qu'ils provoquent. Récemment, la classification est aussi basée sur les séquences génomiques. La classification taxinomique officielle des virus relève de la responsabilité du système de la Commission internationale de taxonomie des virus (International Committee on Taxonomy of Viruses : ICTV) (Jens et al., 2019).

3.1 Les systèmes de classification

3.1.1 ICTV (Comité international de taxonomie des virus) :

La taxonomie des virus a émergé en tant que discipline au milieu du XXe siècle (ou 20^e siècle). Traditionnellement, la classification par les taxonomistes des virus s'est concentrée sur le regroupement de virus relativement étroitement apparentés. Toutefois, Le Comité international de taxonomie des virus est le seul organisme chargé par l'union internationale des sociétés de microbiologie de développer, d'affiner et de maintenir une taxonomie universelle des virus (Kuhn, 2020).

Ce comité a commencé à concevoir et à mettre en œuvre des règles pour la dénomination et la classification des virus au début des années 1970, un effort qui se poursuit jusqu'à aujourd'hui (ICTV, 2020)

Cependant, au cours des dernières années, l'ICTV a reconnu que la taxonomie qu'il développe peut-être utilement étendue pour inclure les relations évolutives de base entre des virus éloignés, basées sur le génome (Bolduc *et al.*, 2017 ; Eloë-Fadrosch, 2019 ; Jang *et al.*, 2019). Par conséquent, l'ICTV a modifié son code pour permettre une hiérarchie de classification à 15 rangs (domaine, sous-domaine, règne, sous-règne, embranchement (phylum), sous-embranchement, classe, sous-classe, ordre, sous-ordre, famille, sous-famille, genre, sous-genre, espèce) (figure 05) qui s'aligne étroitement sur le système taxonomique Linnéen (Carl von Linné) et peut s'adapter à l'ensemble du spectre de divergence génétique dans la virosphère (ICTV., 2020).

Les taxonomies actuelles de trois agents pathogènes humains, le virus Ebola, le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (*SARS-CoV* et le virus herpès simplex 1) sont utilisées pour illustrer l'impact de la structure de classement élargie (figure 06). Cette nouvelle hiérarchie de classement de la taxonomie des virus motivera la poursuite des recherches sur les origines et l'évolution des virus (ICTV, 2020).

3.1.2 Baltimore :

Nommés d'après David Baltimore, biologiste lauréat du prix Nobel définie pour la première fois en 1971, la classification de Baltimore est un système de classification qui place les virus dans l'un des sept groupes en fonction d'une combinaison de leur acide nucléique (ADN ou ARN), de leur brin (simple brin ou double brin), de leur sens et de leur méthode de répllication, ces groupes sont désignés par des chiffres romains. D'autres classifications sont déterminées par la maladie causée par le virus ou sa morphologie. Les sept groupes de classification sont :

-Virus à ADN

Groupe I – Virus à ADN à double brin (dsDNA viruses)

Groupe II – Virus à ADN à simple brin (ssDNA viruses).

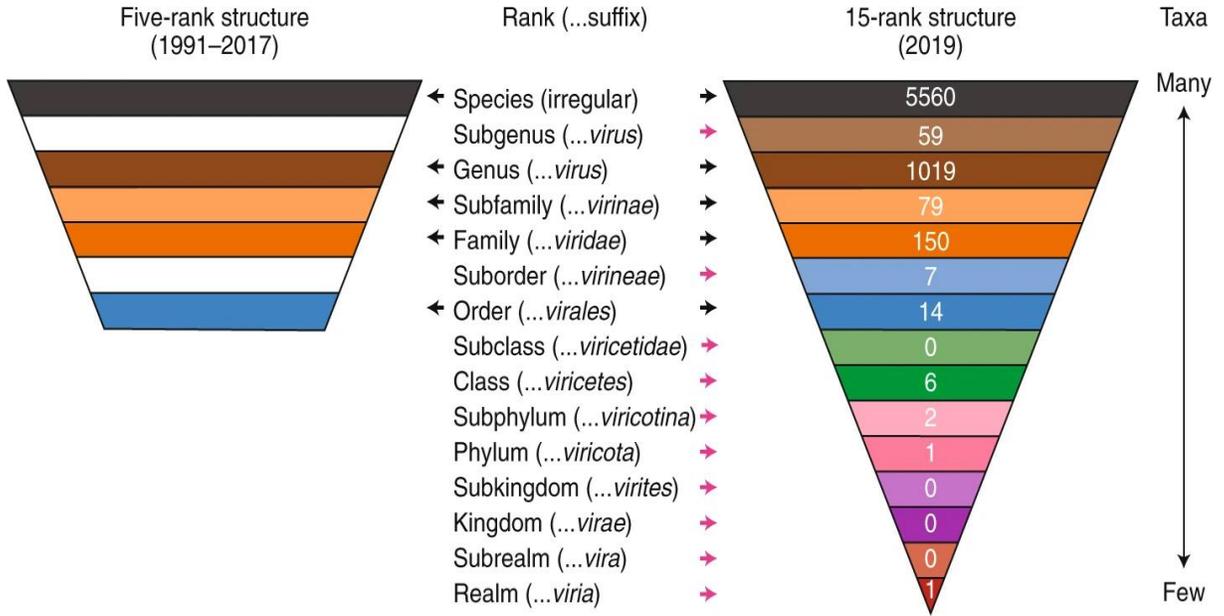


Figure 05 : Comparaison de la hiérarchie des rangs taxonomiques de l’ICTV en 1991-2017 et 2019 (ICTV, 2020).

Les rangs taxonomiques sont indiqués par rapport au modèle de distribution des taxons. Le nombre de taxons attribués à chaque rang (tel qu’enregistré dans la liste principale des espèces ICTV actuelle, version 2018 b, MSL34 (ICTV, 2018) ; est indiqué en caractères blancs sur la structure à 15 rangs. Lorsque les rangs sont décrits comme une hiérarchie, le rang de l’espèce est souvent désigné comme le rang le plus bas et le rang du domaine comme le rang le plus élevé. Cependant, lorsque les rangs sont utilisés comme termes phylogénétiques, le rang du domaine peut être décrit comme basal et le rang des espèces comme apical ou terminal. Les deux conventions sont utilisées dans cette déclaration de consensus. Flèches noires, rangs communs à la structure à 5 et 15 rangs ; flèches roses, rangs introduits dans la structure à 15 rangs.

- Virus à ARN

Groupe III – Virus à ARN à double brin (dsRNA viruses)

Groupe IV – virus à ARN simple brin à polarité positive (Virus (+) ssARN ou de type ARN messager)

Groupe V – virus à ARN simple brin à polarité négative (–) (ssRNAviruses)

Groupe VI – rétrovirus à ARN simple brin (ssRNA- RT Viruses)

Groupe VII – rétrovirus à ADN double brin (dsDNA- RT Viruses)

-Virus à ADN ou à ARN à transcription inverse

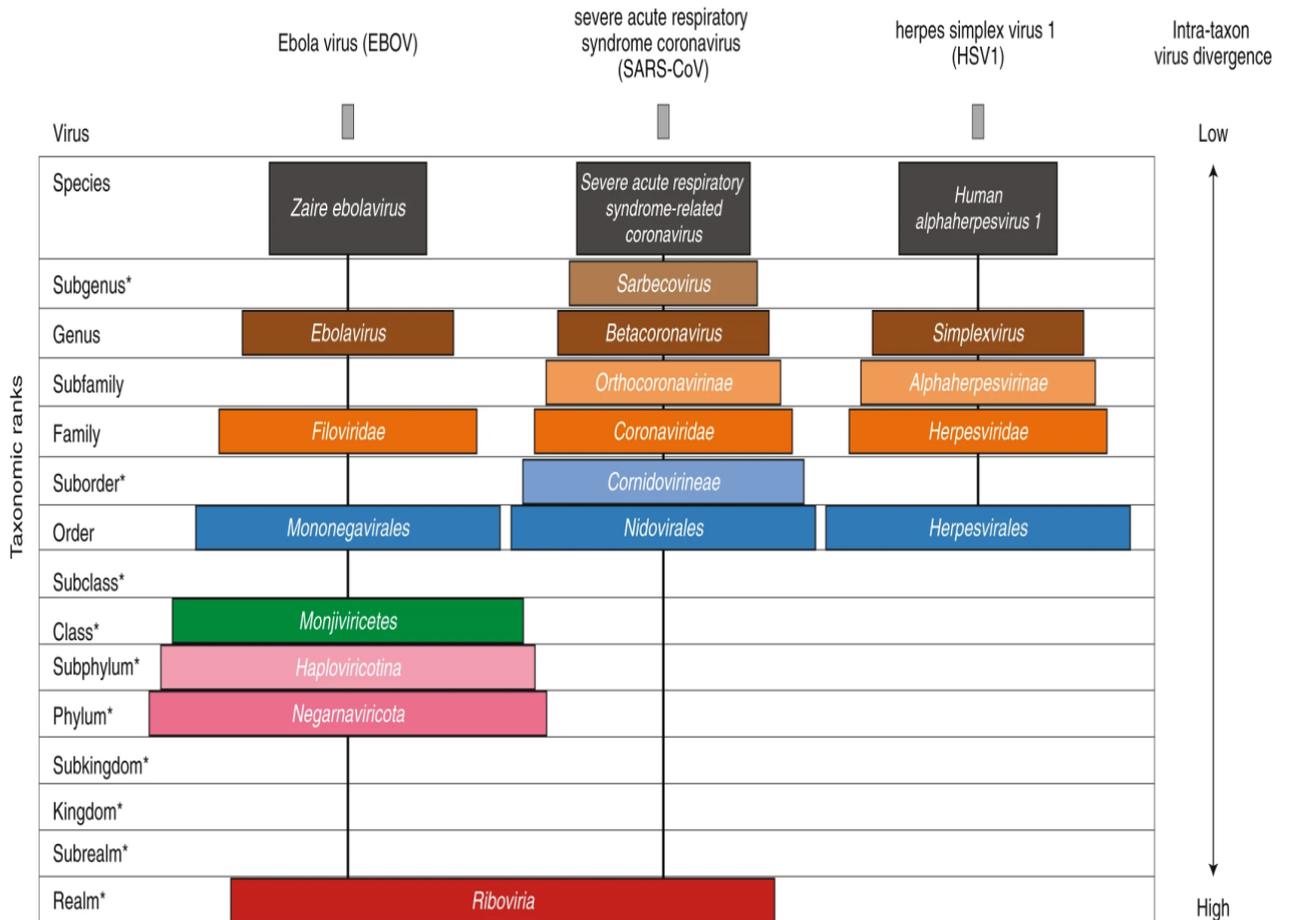


Figure 06 : Classification de l’EBOV, du SARS-CoV et du virus de l’herpès simplex 1 dans la hiérarchie taxonomique à 15 rangs (ICTV, 2020).

La divergence virale intra-cluster (entre groupes), qui augmente du rang du virus au rang de l’espèce au rang du domaine est représentée par la largeur croissante des rectangles respectifs, qui ne sont pas dessinés à l’échelle. EBOV est très proche, mais distinct, des virus Bombali, Bundibugyo, Reston, Sudan et Tai Forest, qui appartient à des espèces distinctes incluses dans le genre Ebola virus. Le SRAS-CoV est l’un des nombreux coronavirus étroitement liés isolés d’humains et d’animaux, tel que les civettes de palmier et les chauves-souris sont inclus dans l’espèce coronavirus lié au syndrome respiratoire aigu sévère. Herpès simplex virus 1 est l’un des deux herpès virus humains appartenant à différentes espèces du genre Simplex virus. Les rangs qui ont été introduits avec la structure de rangs étendue sont indiqués par un astérisque.

4. Le cycle de réplication d'un virus

Le virus n'a pas la capacité de se reproduire par lui-même. Il doit utiliser une cellule hôte pour la reproduction et les processus métaboliques. Le cycle de réplication des virus peut différer considérablement entre les espèces et les catégories de virus, mais il suit les mêmes étapes de base pour la réplication virale. Le cycle de vie viral peut être divisé en plusieurs étapes majeures : fixation, pénétration, décapsidation, réplication, maturation et libération.

4.1 Cycle de réplication des virus qui infectent les cellules eucaryotes

- Attachement viral à la cellule hôte :

Pour initier le cycle infectieux, le génome viral doit donc se déplacer de la particule virale vers le cytoplasme. Ce processus initié par la liaison entre les protéines de la couche externe d'un virus et les facteurs d'attachement spécifique à la surface de la cellule hôte cible. Ces facteurs de fixation concentrent les particules virales à la surface cellulaire, les rapprochant des récepteurs viraux responsables de l'entrée dans la cellule hôte. La reconnaissance du récepteur cellulaire s'exerce par un composant externe du virion (<https://www.thermofisher.com>).

Dans le cas des virus enveloppés, ce sont des glycoprotéines et dans le cas des virus nus, l'interaction se fait par les protéines de la capsid par exemple, CD4 est le principal récepteur du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et aussi les chimiokines CCR5 ou CXCR4 sont nécessaires pour la pénétration du VIH (Wang, 2002).

Les récepteurs viraux peuvent être des protéines, des glycolipides ou des glucides. Souvent, un seul virus peut reconnaître plusieurs récepteurs de surface cellulaire, permettant à la particule virale de se lier avec une affinité élevée même si les récepteurs individuels ont une faible affinité (Huraux, 2007 ; Casasnovas, 2013).

- Pénétration :

Une fois les virus se lient aux récepteurs de la surface cellulaire, les virus pénètrent dans les cellules eucaryotes par deux voies principales. Certains virus pénètrent dans les cellules en fusionnant ou en pénétrant directement dans la membrane cellulaire, mais la plupart des virus pénètrent dans une cellule par endocytose (figure 07) (Helenius *et al.*, 2010). L'endocytose est un phénomène membranaire faisant partie des mécanismes de transport avec mouvement, par

exemple les coronavirus sont capables d'entrer par les deux voies. L'enveloppe virale et la membrane cytoplasmique fusionnent en une seule membrane et formant des trous avec la présence de la clathrine ; protéine structurelle a un rôle majeur dans la formation de vésicule enduite) qui en s'élargissant permettent à la capsid d'entrer dans le cytoplasme. La cargaison est alors transportée vers des organites de plus en plus acides, des endosomes précoces aux endosomes tardifs en passant par les lysosomes.

Cette lyse de fusion est le résultat de l'action des glycoprotéines dans l'enveloppe virale. Ensuite le virus libère son matériel génétique ADN ou ARN dans la cellule hôte, qui peut être « libre » (en général, cas des virus à ARN+ ou des virus à ADN), ou rester associé à des nucléoprotéines sous forme de « nucléocapside » (cas des virus à ARN- ou, transitoirement, des rétrovirus).

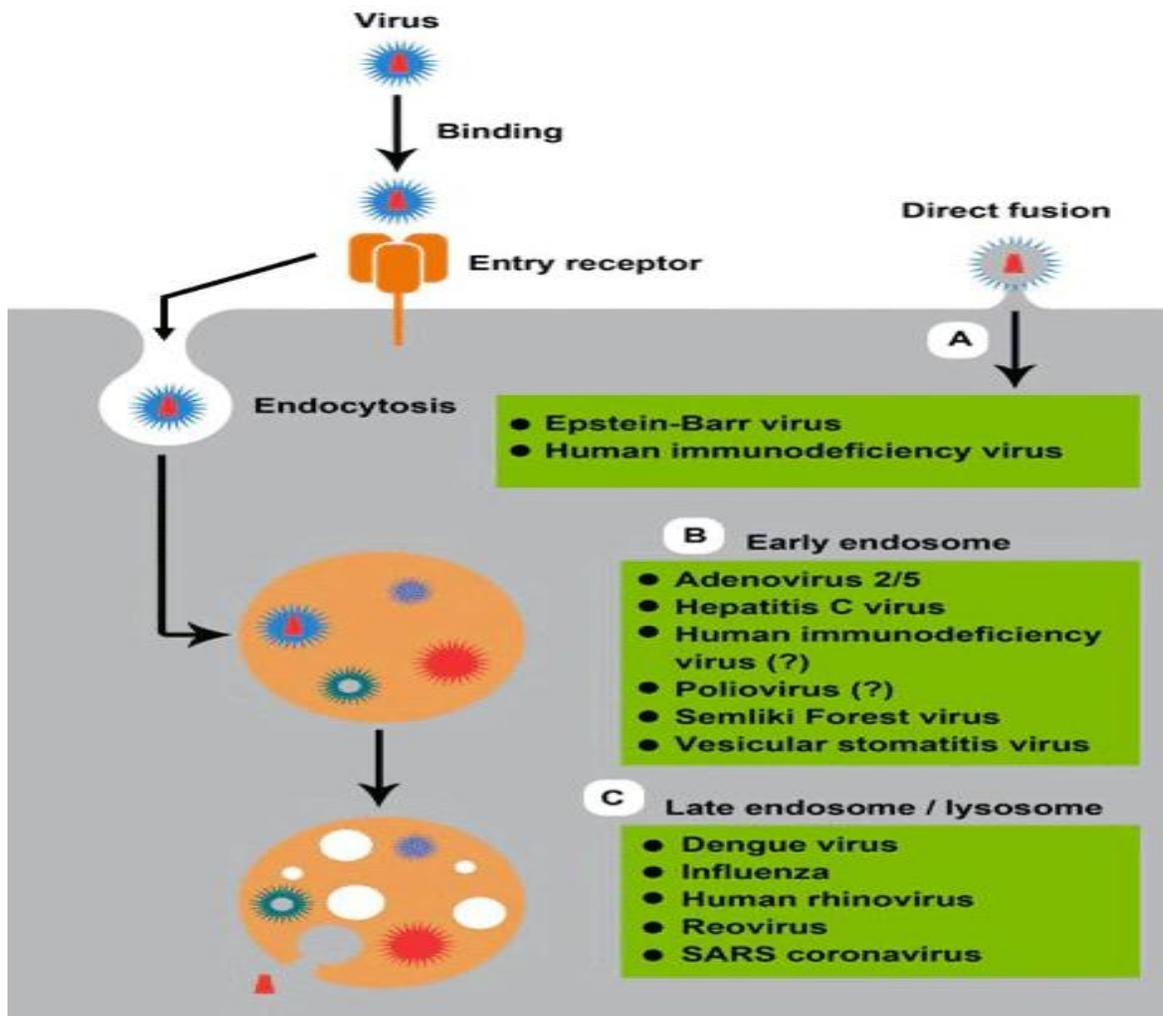
- Réplication :

Le cycle infectieux répliatif en exploitant la machinerie cellulaire. Une fois qu'un virus est entré dans une cellule, il commence sa répliation, à partir des protéines cellulaires et des organites. Certains virus se réplient dans le cytosol, tandis que d'autres tels que les virus de l'herpès, les adénovirus et les virus de la grippe doivent naviguer jusqu'au noyau pour se réplier (figure 08).

Le processus de répliation du génome viral varie selon le type d'acide nucléique (virus à ADN ou à ARN) et la polarité d'acide nucléique positive ou négative. (Goulding, 2019). Certains génomes viraux contiennent des instructions pour produire leurs propres protéines répliatives, telles que l'ARN polymérase dépendante de l'ARN (RdRP) dans le virus de la fièvre jaune (virus ARN à sens positif) et le coronavirus SARS-CoV-2 (virus à ARN à sens négatif) (Douam, 2017).

-Assemblage : Il est constitué de deux étapes principales ; la maturation et la libération. Après la répliation du génome viral et la synthèse des protéines structurales, les génomes sont emballés dans la capsid, qui est assemblée à partir d'une ou plusieurs protéines virales traduites. La maturation est représentée par des changements finaux au sein d'un virion immature qui entraîne une particule virale infectieuse et aussi des changements structurels de capsid, et ceux-ci peuvent être médiés par des enzymes de l'hôte ou des enzymes codées par le virus. Après cette étape ils atteindront l'étape de la libération (les nouveaux génomes viraux fabriqués peuvent être modifiés en post-transcriptionnel) pour les virus enveloppés ils sont libérés de la cellule hôte par

bourgeonnement et pour les virus non enveloppés ils sont libérés par la lyse cellulaire, de manière



à pouvoir se propager à d'autres cellules ou d'autres organismes (Huraux, 2007).

Figure 07 : Les voies d'entrée du virus dans les cellules (thermofisher.com).

(A) Les virus enveloppés peuvent se lier aux récepteurs de la surface cellulaire et fusionnent directement avec la membrane plasmique. Les particules virales peuvent également être internalisées par endocytose, la fuite vers le cytosol se produit soit à partir de (B) endosome précoce ou (C) endosome tardif et lysosome. L'environnement acide et les enzymes protéolytiques dans ces compartiments sont nécessaires à la fusion et à l'entrée du cytosol par différents virus.

Les virus cytopathiques, tels que la grippe A et le SRAS-CoV-2, subissent un fusionnement des vésicules contenant des particules virales avec la membrane plasmique de la cellule hôte, puis expulsent (exocytose) ou bourgeonnent de nouvelles particules virales de la cellule (figure 09).

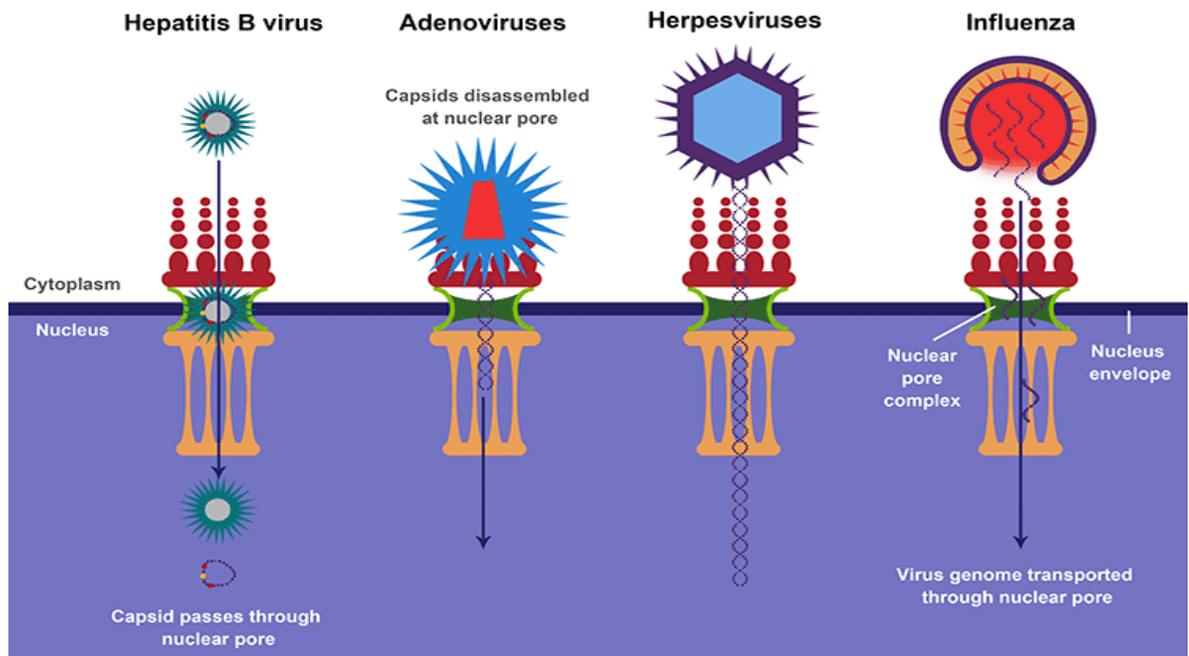


Figure 08 : Transport du génome et réplication virale (hépatite B, Adénovirus, virus de l’herpès et virus de l’influenza) (Thermo Fisher Scientific)

Plusieurs virus doivent transporter leur génome dans le noyau pour que la transcription ou la réplication virale se produise. Les segments du génome de la grippe sont transportés à travers les pores nucléaires jusqu’au noyau. Les capsides du virus de l’herpès sont transportées le long des microtubules jusqu’aux pores nucléaires où se produit le décapage. Les capsides d’adénovirus se désassemblent au niveau du port nucléaire et l’ADN viral est transporté dans le noyau. D’autres virus, y compris le virus de l’hépatite B, sont suffisamment petits pour que toutes les capsides puissent traverser le port nucléaire.

4.2 Cycle de réplication des bactériophages

Les bactériophages (phages) sont des virus qui infectent spécifiquement les hôtes bactériens. Ils sont composés d’une capsule de protéine autour du génome (ADN ou ARN) et **parfois** même d’

une membrane lipidique. Ils sont qualifiés de virus complexe et possèdent les caractéristiques générales de virus (figure 10).

(<https://www.aquaportail.com/definition-2133-bacteriophage.html>).

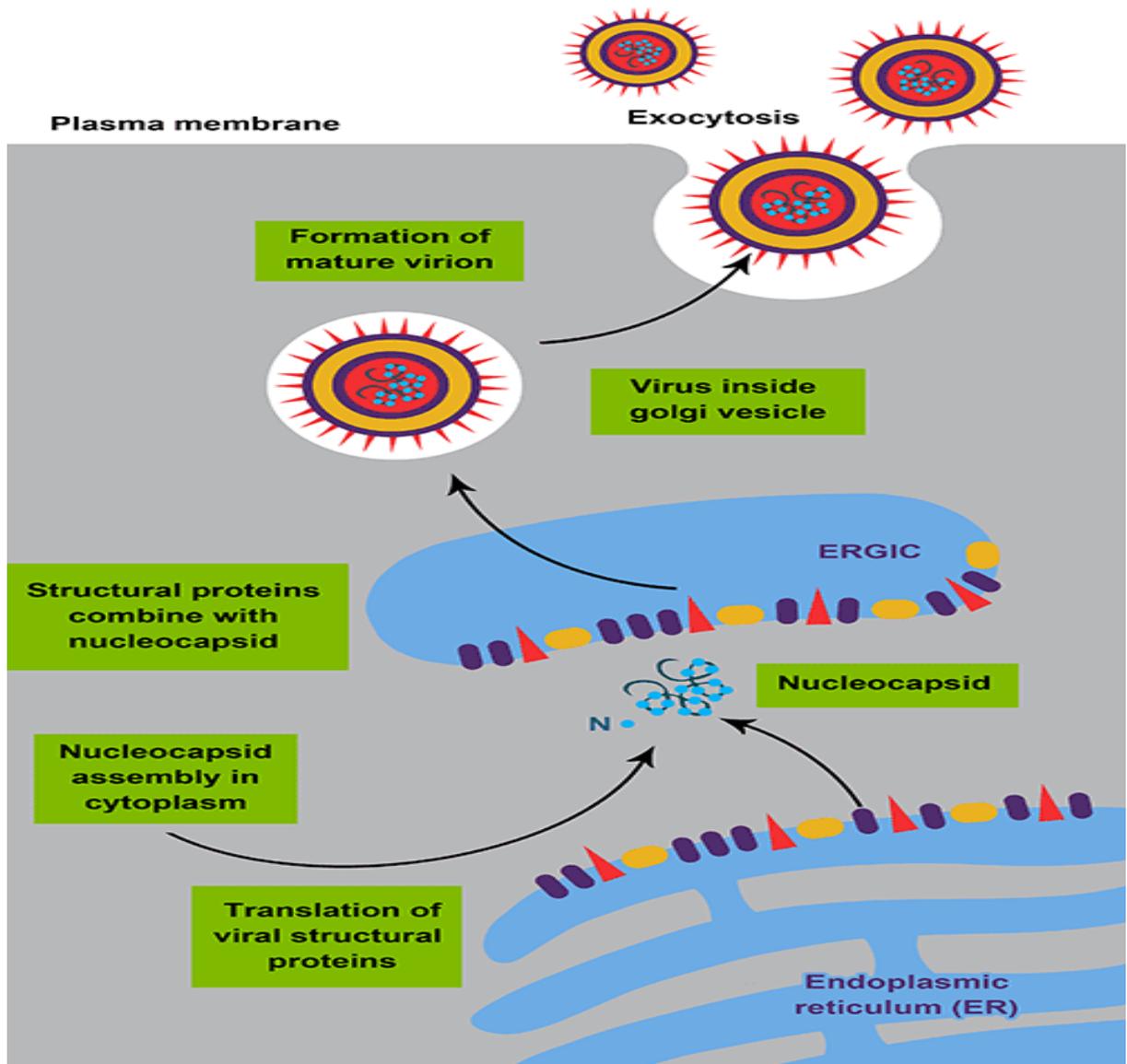


Figure 09 : Formation de nucléocapsides et formation de virions matures (Thermo Fisher Scientific).

Après la production de protéines structurales virales, les nucléocapsides sont assemblées dans le cytoplasme et suivies d'un bourgeonnement dans l'espace du compartiment intermédiaire du

réticulum endoplasmique (RE)-Golgi. Les virions sont ensuite libérés de la cellule infectée par exocytose.

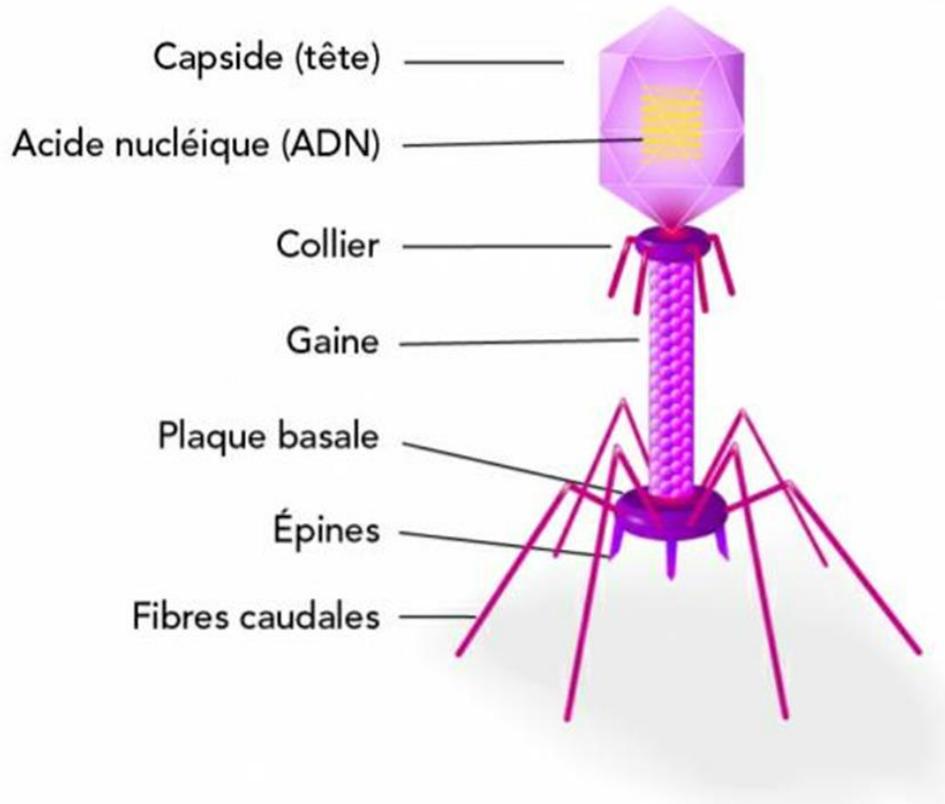


Figure 10 : Structure d'un bactériophage (Gunathilake, 2018).

Comme d'autres virus, les bactériophages utilisent la machinerie cellulaire de l'hôte pour se répliquer. Certains bactériophages sont lytiques (phage virulent) et lysent leur hôte après la répllication tandis que d'autres peuvent entrer dans un cycle de vie lysogène (phages tempérés) dans lequel le génome du bactériophage s'intègre dans le chromosome bactérien entant que prophage, ensuite il se réplique avec le génome bactérien. Les phages peuvent également avoir d'autres relations avec leurs hôtes, l'une est la pseudo lysogénie dans laquelle les génomes des phages persistent sous forme d'épisomes sans intégration (Emma, 2020).

Le cycle lytique se déroule en plusieurs étapes :

- Adsorption : chaque bactériophage reconnaît de manière très spécifique un ou plusieurs site exposé(s) à la surface extracellulaire bactérienne. Des structures extracellulaires telles que les capsules, les exopolysaccharides, les lipopolysaccharides, les fibres ou les

flagelles et pili peuvent servir de récepteurs. L'interaction se fait via les protéines de liaison au récepteur du bactériophage (ou Receptor Binding Protein, RBP), situées à l'extrémité des fibres caudales (Ansaldi et al., 2020).

- Perforation de la paroi et de la membrane bactériennes après l'adsorption grâce à des enzymes spécifique, après le phage injecte son matériel génétique de sa capsid à la cellule hôte. L'acide nucléique peut être de l'ADN ou de l'ARN simple ou double brin.
- La synthèse de nouveaux composants viraux : les phages détournent la machinerie de réplication de l'hôte pour répliquer leur génome.
- Assemblage des nouvelles particules virales, éclatement de la bactérie et la libération de la descendance pour commencer les cycles ultérieurs d'infection de l'hôte (figure 11).

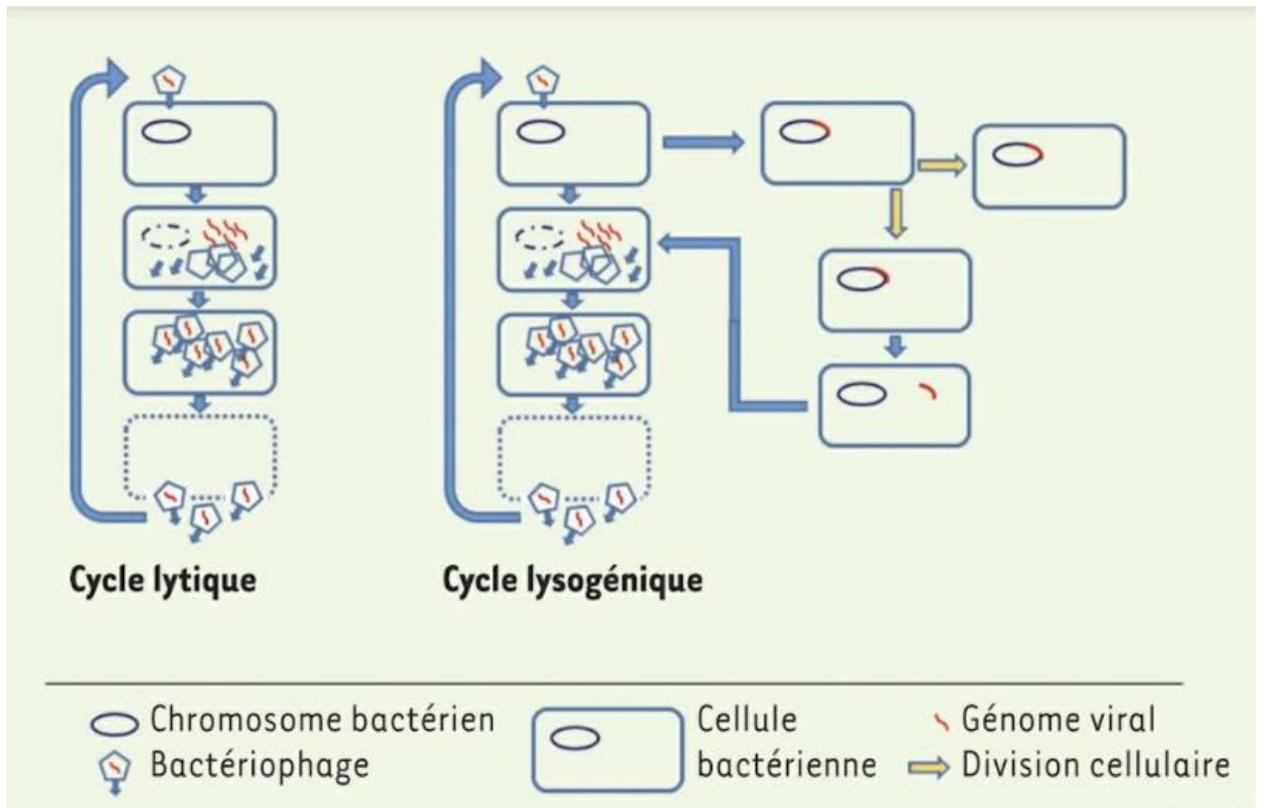


Figure 11 : Les cycles infectieux des phages virulents et tempérés (Med sci, 2017).

Cycles infectieux des phages virulents et tempérés. L'injection du génome du phage virulent (partie gauche) signe le point de départ de la subversion de la bactérie par les gènes du phage menant à la production de nouveaux virions qui seront dispersés lors de la lyse de la cellule.

L'injection du génome du phage tempéré (partie droite) s'accompagne parfois d'une intégration dans le chromosome conduisant à l'atténuation de l'expression des gènes du phage. Sous l'effet d'un stress, le génome du phage peut reprendre le cours d'une infection lytique (partie gauche) et permettrait la production de nouveaux virions qui seront dispersés lors de la lyse cellulaire.

- Le cycle chronique :

Il existe aussi un mode de vie d'infection chronique que l'on trouve dans certains virus archéaux, dans les phages filamenteux (phages à ADN simple brin en forme de bâtonnet) et dans les plasmavirus qui infectent les mycoplasmes. Dans ce cycle de vie, les phages sont lentement excrétés de la cellule sur une longue période sans mort cellulaire évidente (Clokic *et al*, 2011).



Chapitre II :
Le virome humain

I. Notion de virome humain :

L'étude du microbiome et du virome s'est considérablement développée depuis le début du 21^{ème} siècle, due aux techniques innovantes de séquençage à haut débit, métagénomique, microscopie électronique et la bio-informatique. Les résultats de ces recherches ont permis d'identifier de très nombreux nouveaux virus qui peuvent être des agents pathogènes importants. Le corps humain est colonisé par une communauté microbienne diverse, dense et complexe qui comprend : les bactéries, les champignons, les archées et les virus. Ces microorganismes forment ainsi le microbiote humain.

Le virome humain ou le virobiote constitue la composante virale du microbiote (Henrot *et al*, 2019). Cette collection représente l'ensemble des virus capables d'infecter nos cellules ; virus eucaryotes, les rétrovirus endogènes (HERV pour humain endogenous retroviruses), les virus procaryote (phages) qui recherchent les bactéries qui composent notre microbiome (figure 12) (Foulongne, 2015).

Néanmoins, un nombre croissant de données ont montré que des virus géants d'amibes ont été de plus en plus signalés comme présents chez l'homme. Cela a été démontré grâce aux échantillons prélevés sur divers sites corporels des personnes saines et malades (Closon *et al*., 2016).

Semblablement aux bactéries qui constituent les différents microbiotes dans chaque site corporel, le virome aussi peut varier considérablement d'une partie du corps à l'autre. Les virus dans la bouche sont différents des virus dans l'intestin, qui sont différents des virus dans l'urine ou le sang (Ghose *et al*., 2019).

Dans le corps humain, il y a 100 fois plus de virus que des cellules humaines. Chaque être humain en bonne santé porte en moyenne plus de 10 espèces de virus responsables d'infections virales systémiques chroniques et asymptomatiques (Herbert, 2014).

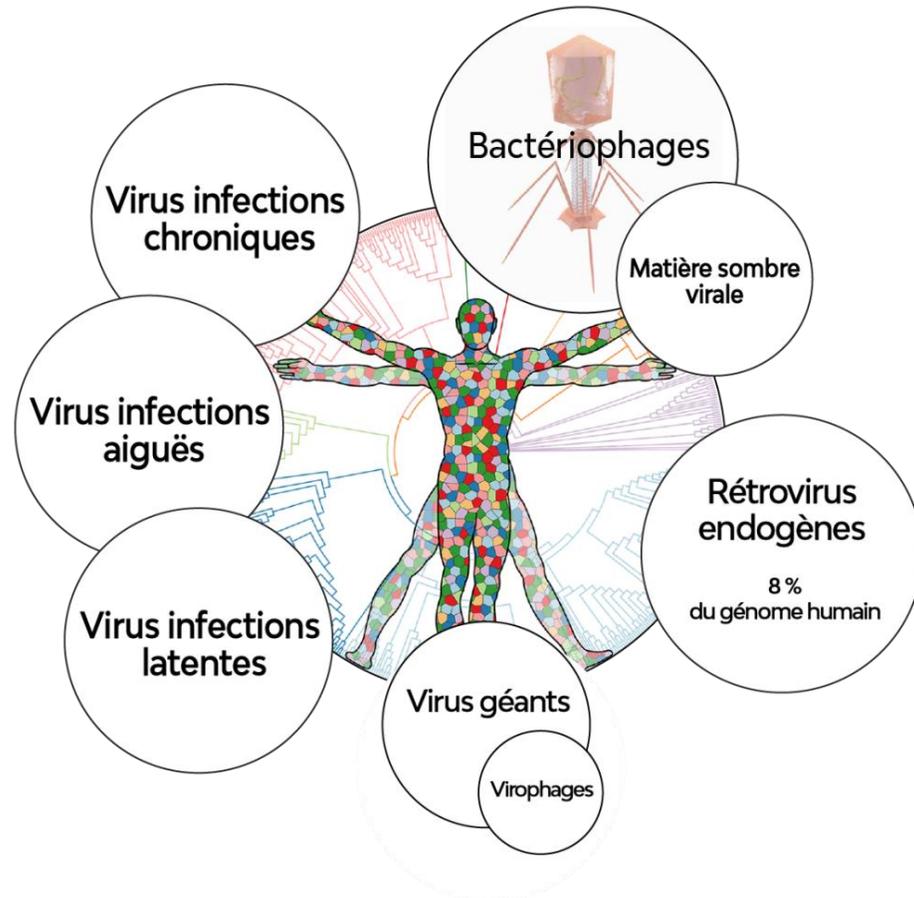


Figure 12 : Les différents composants du virome humain (adaptée selon la figure 01 de Foulongne (2015))

1. Les composants du virome humain

1.1. Les virus eucaryotes :

Les virus eucaryotes peuvent causer de nombreuses infections tels que :

-L'infection aiguë qui se manifeste de façon soudaine et provoque rapidement des Symptômes comme la Grippe, pneumonie, bronchiolites.

-L'infection chronique qui s'évolue plus au moins rapide pendant, plusieurs mois au minimum comme le VIH, l'hépatite B et l'hépatite (l'hépatite chronique peut durer des années, voire des dizaines d'années. Chez un grand nombre de personnes, l'hépatite chronique est assez légère et ne provoque pas de dommages hépatiques significatifs. Chez certaines personnes cependant, elle

entraîne une cirrhose (fibrose grave du foie), une insuffisance hépatique et, parfois, un cancer du foie (Ramer, 2020 ; Vabret *et al.*, 2009).

-L'infection latente qui ne provoque aucun symptôme tels que l'herpès, infection à virus ZK (varicelle-zona), à papillomavirus Dans la plupart des cas, les infections virales sont asymptomatiques, c'est-à-dire qu'elles ne provoquent pas de maladie chez l'hôte. est assez légère et ne provoque pas de dommages hépatiques significatifs. Chez certaines personnes cependant, elle entraîne une cirrhose (fibrose grave du foie), une insuffisance hépatique et, parfois, un cancer du foie. (Kramer, 2020 ; Vabret *et al.* 2009).

-l'infection latente : qui ne provoque aucun symptôme tel que l'herpès, infection à virus ZK (varicelle-zona), à papillomavirus dans la plupart des cas, les infections virales sont asymptomatiques, c'est-à-dire qu'elles ne provoquent pas de maladie chez l'hôte.

1.2. Phageome (bactériophage) :

Les familles de phages les mieux caractérisées sont les Siphoviridae, les Podoviridae et les Myoviridae qui forment l'ordre des Caudovirales, (Dublanche, 2014) qui ont tous des génomes à ADN double brin. La morphologie de la tête et de la queue permet de subdiviser ces familles de phages :

Les siphoviridae : ont de longues queues non contractiles, forment la plus grande famille (60 % des virus caudés). Exemple : T5

Les podoviridae : ont des queues courtes non contractiles, Exemples : T7, P22.

Les myoviridae : ont de longues queues contractiles. Exemple : T4

Plus récemment, les familles des Ackermannviridae et des Herelleviridae ce sont des familles de phages qui ne sont pas classées selon la morphologie, mais selon la structure du génome (Barylski *et al.* , 2018)

Les phages peuvent être strictement lytique en absence des gènes qui code pour l'intégrase et la recombinase et d'autres gènes requis pour intégrer/exciser le génome du phage du chromosome hôte bactérien. Les phages tempérés sont les phages les plus présente dans les différents sites du corps humain cela peut être dus au fait que les phages tempérés sont plus représentatifs dans la base de données (Santiago-Rodriguez *et al.*, 2019).

La microscopie électronique des filtrats fécaux humains montre une dominance de ces morphologies de phages (Hoyles *et al.*, 2014). Les bactériophages sont les -objets- biologiques les plus abondants dans notre corps et ils ne sont pas tous identifier, là où on parle de -viral dark matter -ou matière noire virale, qui a un matériel génétique viral très différent des séquences des virus déjà identifiés. Cette partie de phages n'est pas détectable ou identifiable par les méthodes conventionnelles, mais plutôt, par les techniques avancées de métagénomique (Delaplace, 2011).

1.3. Rétrovirus endogène :

Les Rétrovirus endogène constituent une grande partie de notre génome, y compris les virus qui conservent leur potentiel d'expression et restent - dormants - dans des conditions physiologiques (figure 13).

Ils peuvent être « réveillés » par les facteurs environnementaux qui activent leur expression, et les mieux étudiées sont les infections causées par des microorganismes, comme les virus de la famille des herpès virus (Medina *et al.*, 2017).

Le rétrovirus viral endogène a été découvert à la fin des années 1960 (Robin, 2006). Le HERV peut être considéré comme une cicatrice d'infection rétrovirale.

Il s'est accumulé au cours de l'évolution et s'est maintenu jusqu'à l'homme. Ils représentent 8 % de l'ensemble du génome humain.

La plupart des HERV sont omniprésents dans l'ADN (Leboyer *et al.*, 2017), les HERV sont constitués de quatre gènes principaux : gag qui code les protéines de la matrice et de la capsid et de la nucléocapsid, pro qui code la protéase ; pol qui code la transcriptase inverse et l'intégrase (enzymes permettant respectivement, la conversion de l'ARN en ADN et l'intégration au sein de l'ADN de l'hôte) et env qui code la protéine de surface (enveloppe) (Koch *et al.*, 2006 ; Castain,2021). L'expression de ces gènes est normalement régulée par l'activité des deux séquences LTR situées en 5' et 3' de l'ADN.

Tableau 1 : Les virus eucaryotes qui infectent le corps humain (Siegel, 2018)

| Famille | Génome | Capside | Enveloppe |
|------------------------|------------------|---------------------|------------------|
| Adenovirida | dsDNA | Icosaédrique | Non |
| Anellovirida | ssDNA (-) | Icosaédrique | Non |
| Anellovirida | ssDNA (-) | Icosaédrique | Non |
| Arenavirida | ssRNA (-) | Hélicoidale | Oui |
| Astrovirida | ssRNA (+) | Icosaédrique | Non |
| Bornaviridae | ssRNA (-) | Hélicoidale | Oui |
| Bunyavirida | ssRNA (-) | Hélicoidale | Oui |
| Calicivirida | ssRNA (+) | Icosaédrique | Non |
| Coronaviridae | ssRNA (+) | Hélicoidale | Oui |
| Filoviridae | ssRNA (-) | Hélicoidale | Oui |
| Flavivirida | ssRNA (+) | Icosaédrique | Oui |
| Hepadnavirida | DNA | Icosaédrique | Oui |
| Hepevirida | ssRNA (+) | Icosaédrique | Non |
| Herpesviridae | dsDN | Icosaédrique | Oui |
| Orthomyxovirida | ssRNA(-) | Hélicoidale | Oui |
| Papillomavirida | dsDNA | Icosaédrique | Non |
| Paramyxoviridae | ssRNA(-) | Hélicoidale | Oui |
| Parvovirida | ssDNA | Icosaédrique | Non |
| Picobirnavirida | dsRNA | Icosaédrique | Non |
| Picobirna | dsRNA | Icosaédrique | Non |
| Picornaviridae | ssRNA(+) | Icosaédrique | Non |
| Pneumovirida | ssRNA(-) | Hélicoidale | Oui |
| Polyomavirida | dsDNA | Icosaédrique | Non |
| Poxvirida | dsDNA | Complexe | Varié |
| Reovirida | dsRNA | Icosaédrique | Non |
| Retrovirida | ssRNA(+) | Complexe | Varié |
| Rhabdoviridae | ssRNA(-) | Hélicoidale | Oui |
| Togavirida | ssRNA(+) | Hélicoidale | Oui |
| Delta | ssRNA (-) | Icosaédrique | Oui |

1.3.1 L'origine des rétrovirus endogène :

L'hypothèse la plus probable est que les cellules germinales sont infectées par des rétrovirus, qui y intègrent leurs génomes, assurant ainsi leur transmission génétique à la descendance au sein du génome de l'organisme.

Les rétrovirus endogènes peuvent être lus par la machinerie cellulaire de l'organisme, elles ont subi de nombreuses mutations au cours de l'évolution, les rendant souvent défectueuses et incapables de produire les protéines qui composent ces virus (Castain, 2021)

Ils n'ont pas toujours aucun effet sur l'organisme hôte. Certaines conservent leur pouvoir infectieux et jouent même un rôle dans divers aspects physiologiques (comme HERV-W chez l'homme, qui participe à l'un des mécanismes assurant la formation du placenta).

Les rétrovirus chez l'homme n'ont été découverts que depuis le séquençage du génome humain et représentent une part importante (8 %, environ 98 000 éléments et fragments). De plus, il semble qu'environ 45 % du génome humain soit composé de transposons et de rétrotransposons, qui sont des reliques d'infections rétrovirales plus anciennes.

Certains HERV sont très anciens, d'autres peuvent avoir été intégrés dans le génome humain il y a seulement 5 millions d'années. Maintenant que les rétrovirus endogènes sont suspectés d'être responsables de l'évolution de l'espèce. Ils sont également à l'origine de diverses maladies comme le cancer et les maladies auto-immunes ou neurologiques. Aujourd'hui, ils sont considérés comme ayant joué un rôle décisif dans l'évolution des espèces, notamment dans l'évolution de la branche primate à laquelle participe l'homme (Dewannieux, 2006).

Exemples de rétrovirus

Le VIH, un rétrovirus qui infecte les lymphocytes T CD4⁺

Les herpès virus tels que HSV-1 (*herpes simplex virus-1*), EBV (virus d'Epstein Barr), HCMV (cytomégalovirus humain), HHV-6 et HHV-8 (*Herpes viridae* humains 6 et 8

Des rétrovirus utilisés comme vecteurs : comme ils intègrent leur ADN dans le génome de la cellule infectée, les rétrovirus ont été parfois utilisés comme vecteurs pour la thérapie génique au début des années 2000. Leur utilisation a été peu à peu réduite au profit de vecteurs jugés plus sûrs.

Selon le tableau suivant, il existe 3 classes de rétrovirus endogènes

Tableau 2 : Les classes des rétrovirus endogènes (Castain, 2021)

| | Classe I | Classe II | Classe III |
|------------------|------------------|----------------|------------------|
| Virus apparentés | Gammarétrovirus | Bêtarétrovirus | Spumavirus |
| Sous-groupes | HERV-W HERV-H | HERV-K | HERV-L HERS-S |

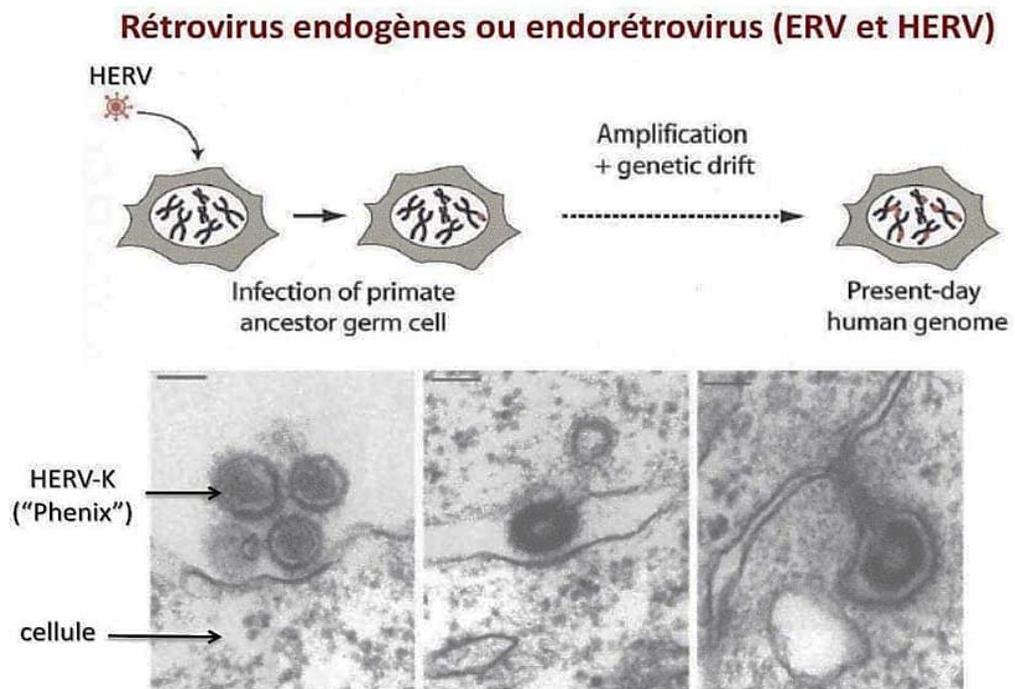


Figure 13 : Représentation de la transmission du rétrovirus endogène dans une cellule hôte.
(Dewannieux *et al.*, 2006).

Images en microscopie électronique montrant comment le virus est transmis d'une cellule à une autre. Photo gauche, des virions (HERV Phénix) qui interagissent avec la membrane d'une cellule ; photo centre, un virion relargué par une cellule et interagissant avec une autre cellule; photo droite, le virion est entré dans la cellule.

1.4. Les virus géants

Les virus géants des amibes sont des virus émergents qui ont été isolés entre 2003 et 2016 (Lagier *et al.*, 2012). Le premier virus géant des amibes isolé chez l'homme provenait du tube digestif. Il a été découvert par hasard lors d'une étude qui a enquêté sur le séquençage ultra profond de l'ADNr 16S du microbiote intestinal d'un homme de 20 ans en bonne santé, qui vivait dans la campagne sénégalaise (Colson *et al.*, 2013). Après l'échec de l'analyse des séquences de l'ARNr 16S, l'échantillon de selles a ensuite été inoculé sur *Acanthamoeba polyphaga*, et un seul nouveau virus Marseillevirus, nommé Sénégalavirus, a été isolé. Il appartenait à la même lignée (A) de Marseille virus que la souche prototype (Lagier *et al.*, 2012).

Le deuxième virus géant des amibes isolé de l'intestin était le Mimivirus de la lignée C, nommé virus Shan (Saadi *et al.*, 2013). Le virus Shan a été isolé chez un patient Tunisien de 17 ans souffrant d'une pneumonie qui présentait de la fièvre (40°C) depuis 15 jours, une toux productive, une diarrhée liquide et une hyperleucocytose (Saadi *et al.*, 2013). Une douzaine de souche virale ont été isolés entre 2003 et 2016, qui ont été classés dans au moins 7 lignées dont 2 nouvelles familles de virus reconnues, Mimiviridae and Marseilleviridae (Colson *et al.*, 2017).

Par ailleurs, des séquences liées à des virus géants d'amibes ont été détectées dans plusieurs métagénomés générés à partir de matières fécales humaines. Mais ces virus ont également été détectés à partir de divers échantillons humains dont le sang, le nasopharynx, la muqueuse buccale et la salive, le vagin, ou très récemment pour le cas de séquences de mimivirus, à partir d'échantillons de carcinome cutané chez des receveurs de greffe d'organe solide (Colson *et al.*, 2017).

La signification clinique de la présence de ces virus dans l'intestin humain reste à déterminer ainsi que leurs interactions avec le microbiome.

2. Le rôle du virobiote :

Les virus qui infectent les cellules humaines constituent également une partie importante du virome humain et ils sont capables de persévérer dans leur hôte.

Le virome humain ne causera pas toujours des dommages, mais certains peuvent provoquer des infections aiguës, tuant l'hôte ou étant éliminés par le système immunitaire ou infection latente.

Lorsque les virus causent des dommages en infectant les cellules du corps, une maladie symptomatique peut se développer (Foulongne, 2015 ; Castain, 2021).

Contrairement à la croyance commune, les virus nocifs peuvent être minoritaires, par rapport aux virus bénins dans le corps humain (figure 14) (Williams, 2013).

La collection de tous les virus dans le corps humain qui ne causent pas de maladie chez les individus en bonne santé est souvent appelée le « virome humain sain » (Eugène *et al.*, 2021). Le virome humain sain est constitué : des virus qui pénètrent systématiquement dans l'organisme humain, principalement avec de la nourriture, mais ne se répliquent pas chez l'homme, des bactériophages infectant les bactéries dans l'intestin et d'autres endroits, et les virus qui se répliquent et persistent dans les cellules humaines (Wylie, 2012). Par exemple les Anelloviridae qui sont une famille de virus à un seul brin non enveloppé avec des génomes circulaires assez petite. Ils sont divers et peuvent être trouvés dans nombreux sites du corps humain. Jusqu'à présent il n'y a pas d'effet pathogène spécifique lié à cette famille elle a été trouvée chez les personnes immunodéprimées, y compris les receveurs des greffes pulmonaires, les personnes séropositives pour le VIH et celle qui prenant des médicaments immunosuppresseurs en raison d'une maladie inflammatoire. Cela indique que les Anelloviridae sont sous contrôle immunitaire de l'hôte. Un autre exemple les papillomavirus sont des virus résidents sur la peau de la plupart des individus, leur répllication silencieuse sur la peau permet la différenciation des kératinocytes. Ils participent aux processus de cicatrisation à l'induction de la prolifération des kératinocytes et peuvent interagir les uns avec les autres (Foulongne, 2015).

3. Les facteurs qui influencent le virome humain :

La composition du microbiome au cours du développement peut être influencée par des facteurs tels que les conditions alimentaires, environnementales et maternelles (figure 15).

3.1. Diète (régime alimentaire) :

Le virome infantile peut être affecté par l'alimentation maternelle est l'intervention la plus rentable pour protéger les enfants contre la diarrhée et toutes les causes de mortalité infantile (Turin *et al.* , 2014).

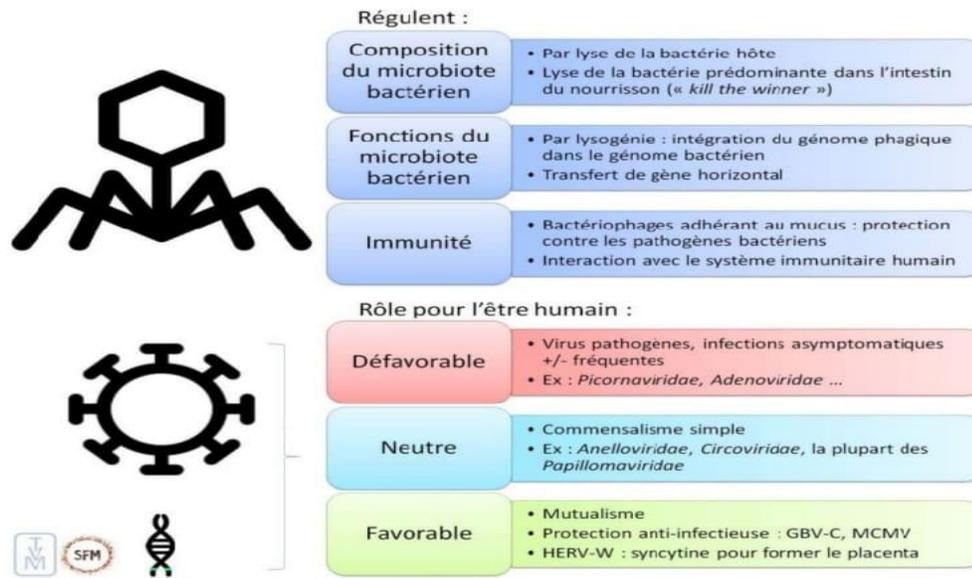


Figure 14 : La fonction du virome humain (Castain, 2021).

Les virus eucaryotes ont des effets néfastes et des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte. Les phages interagissent directement avec l'hôte ou indirectement via la communauté bactérienne associée à l'hôte et posent des effets indéterminés sur la santé de l'hôte.

Le lait maternel fournit l'équilibre idéal de nutriments pour le nourrisson et contient d'innombrables composants bioactifs tels que des immunoglobulines sécrétoires, des hormones, des oligosaccharides, lactoferrine et autres. Ces composants antiviraux inhibent les virus tels que le rotavirus, le norovirus, l'entérovirus le virus de la grippe et le SRAS-CoV (Wakabayashi *et al* ., 2014 ; Liang *et al* ., 2020).

L'allaitement sous-optimal a été associé à de nombreux effets néfastes sur la santé de l'enfant, notamment une incidence accrue de diarrhée et de pneumonie. Il a également été rapporté que l'alimentation affecte le virome chez l'adulte. Par exemple, la comparaison de la structure du virome chez des sujets adultes suivant deux régimes alimentaires

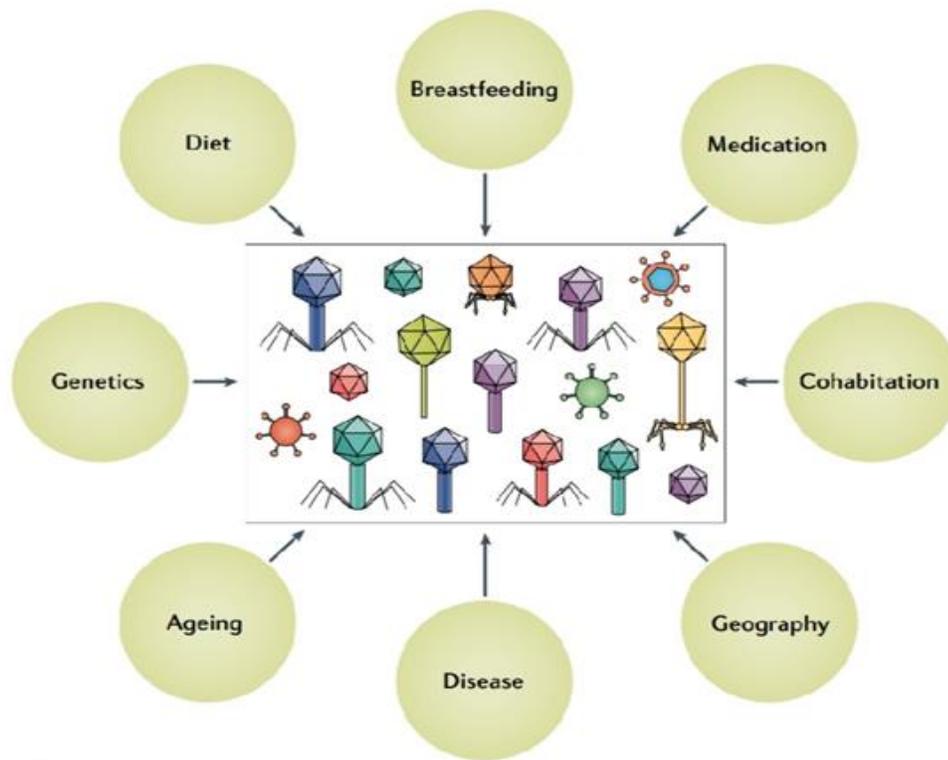


Figure 15 : Les facteurs qui influencent le virome humain (Bushman *et al.*, 2021).

(différents et contrôlés) a montré que les individus suivant le même régime présentaient des compositions virales plus similaires que ceux suivant des régimes différents (Pannaraj *et al.*, 2018).

3.2.L'immunité et la génétique de l'hôte

La génétique humaine a un intérêt intense sur l'influence potentielle du microbiome. Soulevant la question liée du rôle de la génétique humaine dans la programmation du virome humain.

Plusieurs études des jumeaux comparant les jumeaux monozygotes (jumeaux qui proviennent de la division d'un œuf fécondé unique) et les jumeaux dizygotiques (jumeaux provenant de deux œufs différents), les résultats ont montré que la composition du microbiome chez les jumeaux présentait plus de similitudes (Goodrich *et al.*, 2014). Une autre étude à grande échelle d'adultes

en bonne santé (non jumeaux) a montré qu'il y a peu d'effet de la génétique et aussi un effet des facteurs environnementaux (Moreno-Gallego, 2019).

Cependant, dans les maladies héréditaires telles que immunodéficiences, les effets de la génétique sur virome sont bien établis. Dans certains cas, les phénotypes des mutations dans les gènes humains ne peuvent être compris que par l'interaction avec le virome (Clarke *et al.*, 2018).

3.3. Géographie et stochastique de la colonisation :

Le virome humain a fourni des preuves que l'emplacement et stochastiques de la colonisation ont des impacts sur la diversité du virome humain.

Liu *et al.* (2018) ont démontré une variation de la structure de population de phages analysée à partir de matières fécales provenant de différentes régions de la Chine. Ils ont conclu que la géographie avait le plus fort impact, en comparaison avec d'autres variables, notamment l'alimentation, l'ethnicité et la médication (Zuo *et al.*, 2020).

Une étude récente qui collecte des données publiques a révélé que la construction d'ensembles de données métagénomiques et de bases de données de génomes viraux avec plus de 30 000 génomes viraux a révélé une plus grande diversité virale dans les populations des pays non occidentaux par rapport aux populations des pays occidentaux (Gregory *et al.*, 2020), donc les résultats de toutes ces études indiquent clairement que la géographie est assez importante. 4.3 Autres facteurs (Bushman, 2021).

3.4. D'autres facteurs :

L'âge est un facteur prépondérant dans la diversité des virus. Une étude a testé l'âge à l'aide de données publiques et a constaté que la diversité virale chez les nourrissons et les personnes âgées (>65 ans) est plus faible que chez les adultes en bonne santé (18 à 65 ans) (Demuzarche, 2020).

4. Le virome humains dans les différents sites corporels

Les récentes études de méta génomique ont mis en évidence des viromes spécifiques, selon leur localisation anatomique, du tube digestif, de la peau, des voies respiratoires, du sang circulant ou encore de la sphère génitale et le système nerveux (figure 16).

4.1. Tractus gastro-intestinal:

Le microbiote gastro-intestinal humain est l'écosystème de microorganismes le plus dense et le plus complexe et taxonomiquement diversifié chez les mammifères. L'intestin contient des bactéries, des champignons, des archées et des virus. Certains de ces virus, tels que les norovirus et le rotavirus, peuvent infecter les cellules de l'intestin et provoquent des gastroentérites. Mais la grande majorité des virus présents dans l'intestin sont des bactériophages, 99 % sont des bactériophages et les 1 % restants sont des virus animaux tels que l'annelevirus, le parvovirus, l'adénovirus et le papillomavirus.

Les CrAssphages représentent le virus le plus abondant dans le microbiote intestinal humain. Les CrAssphages sont une famille de bactériophages à queue, infectant les bactéries de l'ordre des Bacteroidales (Guérine *et al.*, 2018). Ils sont présents chez environ 50 % des individus et représentent jusqu'à 90 % des viromes intestinaux humains.

4.1.1. Le virome intestinal dans la maladie et la santé :

Le microbiote intestinal peut être associé aux cellules hôtes et cette interaction peut être bénéfique ou néfaste pour l'hôte. Un exemple d'effet positif est l'adhérence des phages au mucus formant une barrière antimicrobienne dans diverses surfaces muqueuses de l'hôte. Ce mécanisme co-évolutif est appelé « immunité non dérivée de l'hôte » et agit principalement en contrôlant l'abondance et l'équilibre des populations bactériennes (figure 18) (Teixeira *et al.*, 2019).

Les particules virales sont confrontées à de nombreuses barrières pour atteindre les cellules permissives. Donc certaines particules virales telles que les virus entériques pourraient utiliser des bactéries et leurs produits pour résister aux modifications environnementales et traverser les barrières cellulaires hôtes. Le poliovirus peut utiliser le LPS (des polysaccharides présentent à la surface des bactéries Gram négatif) pour favoriser l'attachement à la surface des cellules permissives en facilitant directement la liaison virale à son récepteur du poliovirus (Kuss *et al.*, 2011). Les interactions microbiote-virus ont été étudiées à l'aide de plusieurs modèles de laboratoire, le plus souvent des souris sans germes ou des souris traitées aux antibiotiques. Ces souris fournissent un environnement défini dépourvu de tout microbe. En particulier, le norovirus murin (MNV) est souvent retrouvé dans le virobiote intestinal de la souris, est la principale cause des gastroentérites 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) (figure 17), ce virus commensal peut déclencher la maladie de Crohn (Cadwell *et al.*, 2010).

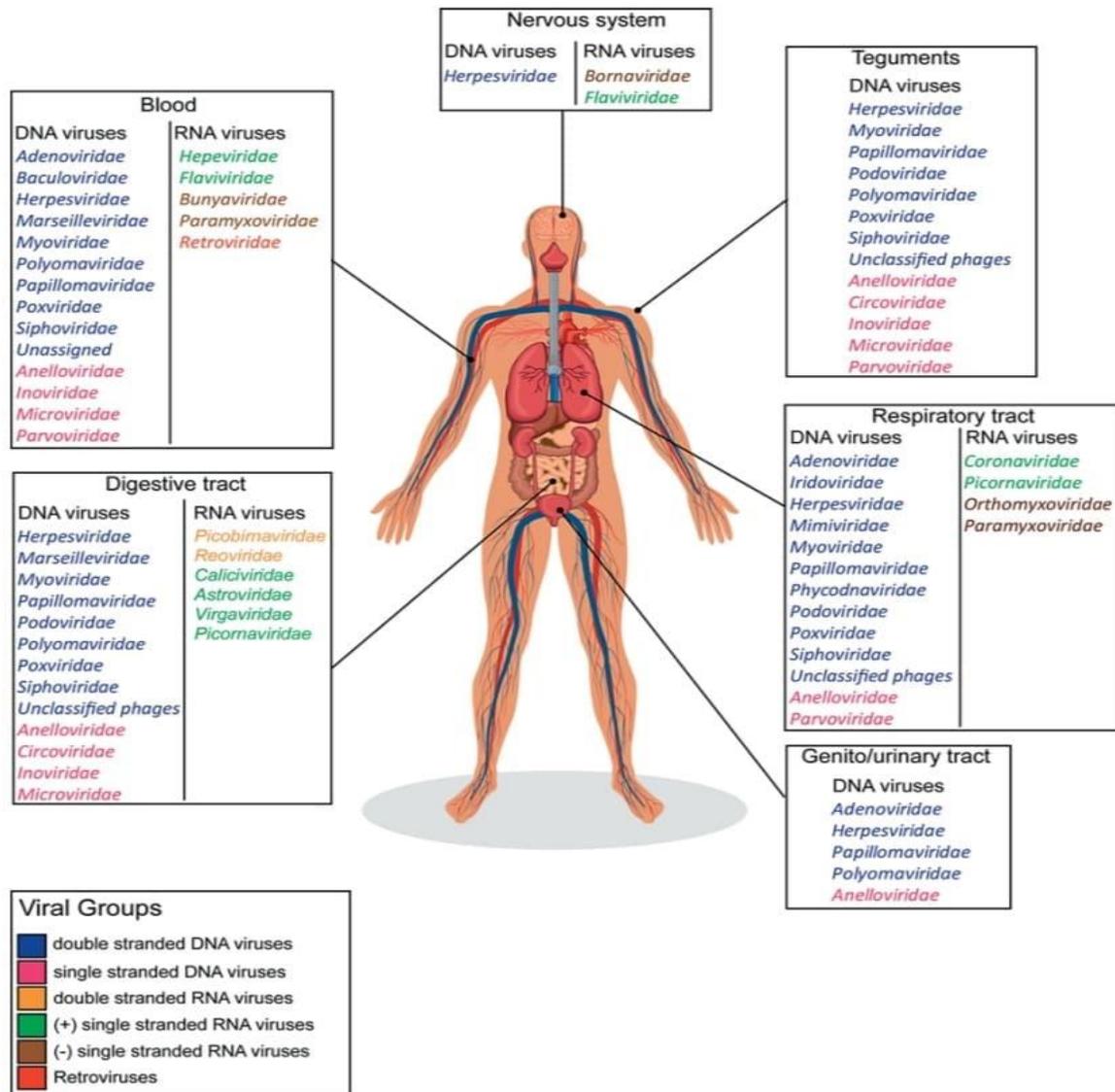


Figure 16 : Le virome humain dans les différents sites corporels (Temmam, 2013).

*Distribution des familles virales trouvées dans les principaux systèmes humains.
Chaque groupe viral est représenté par une couleur unique.*

Ce comportement ambivalent a déjà été décrit pour certaines bactéries du microbiote, associées au développement de MICI sous l'influence de facteurs génétiques. 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 (Henrot *et al.*, 2019).

L'infection par le MNV permet également de protéger les souris de l'inflammation induite par des agents chimiques ou bactériens.

Le rôle des virus eucaryotes qui sont présents dans le tractus gastro-intestinal dans des conditions homéostatiques est indéfini. La figure 16 démontre qu'un entérique commun le virus à ARN peut remplacer la fonction bénéfique des bactéries commensales dans l'intestin.

Par ailleurs, la transplantation de microbiote fécal est déjà utilisée en santé humaine pour soigner certaines inflammations intestinales dues à l'infection par *Clostridium difficile*, une bactérie formatrice d'endospores et productrice de toxines qui peut prospérer dans l'intestin des patients traités aux antibiotiques, est la cause la plus fréquente de diarrhée associée aux antibiotiques (Pamer, 2014). Les travaux de Kernbauer *et al* indiquent qu'il est possible qu'une partie des effets bénéfiques de la transplantation soit due aux virus transplantés, et pas seulement aux bactéries. À l'inverse, certains virus introduits au cours de la transplantation pourraient avoir des effets négatifs sur la physiologie des patients. 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 I, dans une cohorte d'enfants susceptibles de développer la maladie.

Des études récentes sur le risque de diabète type 1 ils ont concentrées sur les virus gastro-intestinaux entéroïques, tels que les virus coxsackie virus B (entérovirus B humain). Diverses observations ont impliqué des entérovirus dans le diabète de type 1, ils ont isolé le virus B4 de coxsackie humain du pancréas d'un enfant diabétique post-mort ils ont fait l'inoculation de souris avec ce virus les résultats en montrée une inflammation des îlots pancréatiques et la mort des cellules β . d'autres études récentes ont montré qu'un test PCR positive pour les entérovirus dans

le sang est en corrélation avec le développement ultérieur du diabète de type1 chez les personnes à haut risque (Foxman *et al.*,2011).

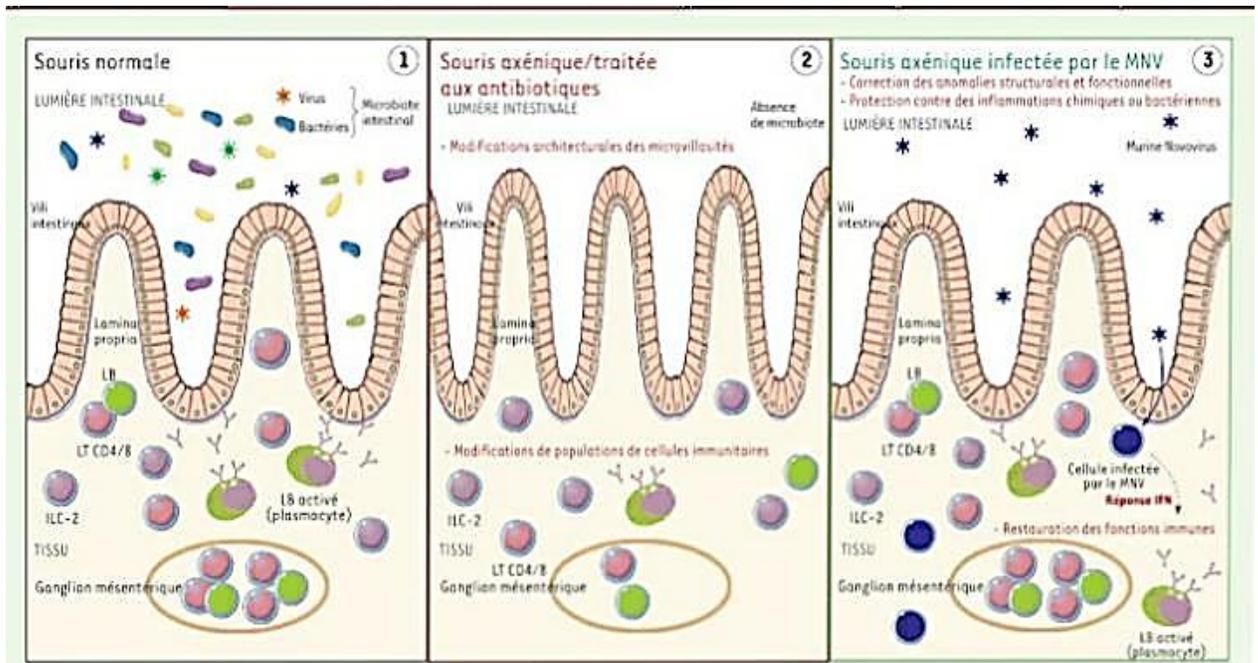


Figure 17 : L'infection par le MNV corrige les anomalies intestinales des souris dépourvues de microbiote bactérien (Henrot *et al.*, 2019).

1. l'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.

Les virus humains ont été associés à de nombreux cancers, le cancer colorectal est l'une des principales causes de décès par cancer aux États-Unis et dans le monde (Hannigan *et al.*, 2018) ont été identifiées des différences dans les viromes sains et du cancer colorectal. Le virome associé au cancer se composait principalement de bactériophages tempérés qui étaient également censés être des centres de réseau communautaire bactérie-virus. Ces résultats fournissent des preuves fondamentales que les communautés de bactériophages sont associées au cancer colorectal et ont potentiellement un impact sur la progression du cancer en modifiant les communautés bactériennes hôtes.

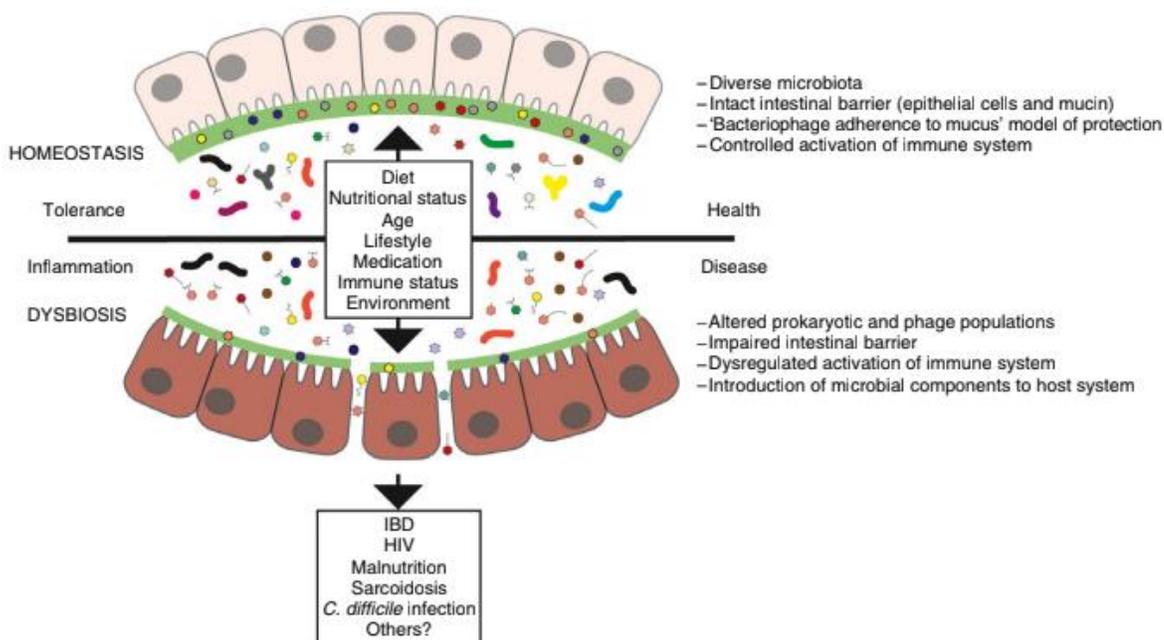


Figure 18 : Le virome intestinal dans la maladie et la santé (Carding *et al.*, 2017).

Le virome intestinal établit une relation mutualiste avec les eucaryotes/procaryotes, contribuant à l'homéostasie intestinale en influençant l'écologie microbienne et l'immunité de l'hôte. La composition du virome est influencée par de nombreux facteurs qui affectent directement les virus (infection) ou modifient les populations de cellules hôtes (par exemple, antibiotiques, régime alimentaire). Les membres du virome peuvent contribuer à la pathogénèse de certaines maladies via la lyse microbienne de l'hôte conduisant à la dysbiose qui peut être définie comme un déséquilibre microbien ou tout changement dans la composition des communautés microbiennes résidentes par rapport à la communauté trouvée chez les individus en bonne santé.

4.2.Voie respiratoire

Les voies respiratoires humaines sont exposées à une grande variété de virus provenant de l'air ambiant, de l'eau et des aliments. Le virome pulmonaire est composé majoritairement de bactériophages infectant les bactéries du microbiote pulmonaire comme *Pseudomonas*, *Staphylococcus* ou *Streptococcus*, ainsi que de virus infectant les cellules eucaryotes. On retrouve notamment les Picornaviridae, Paramyxoviridae, Adenoviridae, Herpesviridae, Anelloviridae, Polyomaviridae, Influenzavirus, Coronavirus, Bocavirus et Papillomavirus (Wylie, 2015). Le redondovirus (ReDoV) est un virus à ADN monocaténaire circulaire (CRESS-ADN) est principalement présent dans les voies respiratoires des personnes infectées (Spezia, 2020).

Le virome respiratoire a des implications pathologiques telles que l'asthme. De plus en plus de preuves dans la recherche sur l'asthme montrent que l'asthme est lié aux virus respiratoires particulièrement le rhinovirus humain. Des recherches menées dans les années 1990 ont montré que 80 à 85 % des crises aiguës des patients asthmatiques sont liées à des infections respiratoires. De nombreuses études ont confirmé ces résultats en utilisant des méthodes de détection de virus par PCR. Bien que diverses infections respiratoires soient associées à des exacerbations de l'asthme, le rhinovirus humain est l'agent pathogène le plus courant, avec 60 % ou plus d'agents pathogènes détectés. Des études récentes ont montré que l'association entre le rhinovirus et l'asthme peut être plus forte (Foxman, 2011).

4.3. La peau :

La peau humaine est un écosystème complexe qui abrite une flore hétérogène. Les virus représentent une part importante de la flore cutanée tels que papillomavirus humain (HPV) de genre bêta et gamma, Adenovirus, Anellovirus, et aussi Polyomavirus, et Circovirus détectés sur la peau saine (Deback, 2018). Ont identifié un nouveau virus le Gyrovirus humain (HGyV) dans un échantillon de prélèvement cutané d'un donneur sain (Sauvage *et al.*, 2011). D'autres virus ont été trouvés dans la peau ; le parvovirus B19, un total de 121 échantillons de peau ont été examinés pour la présence d'ADN B19 par des tests PCR et des techniques d'hybridation in situ à base de peptide-acide nucléique. Le groupe a constaté que L'ADN B19 peut être trouvé dans les tissus cutanés de patients atteints d'une maladie décrite liée à B 19 ainsi que dans des lésions non liées à l'infection par B19 et chez des témoins sains. L'ADN B19 peut être détecté dans la peau des sujets jeunes à un taux significativement élevé par rapport aux adultes (Bonvicini *et al.*, 2010).

Les HPV représentent la composante la plus importante du virome cutané eucaryote. Ils sont connus pour être responsables d'infections, le plus souvent bénignes, de la peau et des muqueuses.

Les virus humains sont associés aux cancers de la peau et à une multitude de manifestations cutanées. Le polyomavirus à cellules de Merkel (MCV), un virus à ADN double brin circulaire, est un facteur causal à une forme agressive de cancer de la peau : carcinome à cellules de Merkel (Schowalter *et al.*, 2010). Les bactériophages présents dans la peau humaine jouent un rôle important dans le contrôle de la population bactérienne.

Les études de métagénomique montrent que la composition du virome à la surface de la peau saine varie, de manière intra-individuelle, en fonction de plusieurs facteurs physiques et physiologiques.

4.4. Cavité buccale :

La cavité buccale abrite une communauté diversifiée et complexe de bactéries, mais généralement elle est colonisée par peu de virus.

Les échantillons de salive ont été la principale source pour déterminer les virus oraux et caractériser le virome oral. Dans la cavité buccale, une abondance de papillomavirus constaté que la plaque était colonisée par une communauté de bactériophages dont l'appartenance était principalement des bactériophages des familles Siphoviridae et Myoviridae, et des phages Podoviridae (Pérez-Brocalet *al.*, 2018), ainsi que la famille virale eucaryote Herpesviridae parmi les virus les plus répandus (Lazarevic *et al.*, 2012).

4.5. Le sang :

Le sang humain étant généralement considéré comme un environnement complètement stérile, ne comprenant que des cellules sanguines, des plaquettes et du plasma, la détection de microorganismes dans le sang a toujours été interprétée comme une indication d'infection. La caractérisation du virome sanguin est importante pour la sécurité des produits de transfusion dérivés du sang et pour l'identification des agents pathogènes émergents. En combinant des techniques de séquençage à haut débit et des méthodes bio-informatiques, et développé une stratégie permettant de rechercher la présence de génomes viraux (ADN et ARN) dans les produits sanguins. La majorité de la flore virale sanguine est composée de virus de la famille Anelloviridae qui sont des virus à ADN simple brin et les 6 virus Torque Teno (TTV) étant les plus courantes détectées (El Abbadi, 2020), 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. D'autres ont rapporté des familles Herpesviridae, Marseilleviridae, Mimiviridae, Phycodnaviridae et Picornaviridae (Jones *et al.*, 2005).

4.6. Le système nerveux :

Cependant, beaucoup pensent encore que le système nerveux central (SNC) est stérile chez les personnes en bonne santé. À partir de méthodes indépendantes de la culture, le virome du liquide céphalo-rachidien (LCR) a été analysé à partir d'une cohorte de sujets humains pour la plupart en bonne santé (Ghose *et al.*, 2019). Une communauté de virus à ADN, dont la plupart ont été identifiés comme des bactériophages notamment Myoviridae, Siphoviridae et Podoviridae. Les infections virales du système nerveux central (SNC) peuvent altérer l'homéostasie, induire un dysfonctionnement neurologique et entraîner des maladies inflammatoires graves, potentiellement mortelles.

Les herpès virus humains peuvent provoquer des infections du système nerveux central lors d'une primo-infection ou après une réactivation à partir d'un état latent (Meyding-Lamadé *et al.*, 2012). En particulier chez les patients immunodéprimés, l'infection peut prendre une évolution potentiellement mortelle. Les virus de l'herpès simplex, le cytomégalovirus humain et le virus varicelle-zona peuvent établir des infections latentes dans le système nerveux central sans symptômes.

4.7. Voie génito-urinaire :

Le séquençage du métagénome de VLP hautement purifiées à partir d'écouvillons vaginaux, montrant que la majorité des virus vaginaux identifiés appartenaient à la classe des bactériophages à ADN double brin, les virus eucaryotes constituant 4 % du total des lectures (Jakobsen *et al.*, 2020). Dans le liquide séminal, Anelloviridae, Herpesviridae et plusieurs génotypes de Papillomaviridae ont été détectés.

Les communautés virales décrites dans les voies urinaires sont principalement des phages (> 99 %), mais aussi des virus eucaryotes ont également été identifiés papillomavirus humains (HPV) chez 95 % des sujets étudiés (Santigo-Rodrigues *et al.*, 2015).

Chapitre III :

Le virome infantile et l'allaitement maternel

1. L'allaitement maternel et le virome infantile

L'allaitement maternel est le mode d'alimentation d'un nourrisson par le lait maternel via le sein de la mère. Selon l'OMS l'allaitement maternel est la façon normale de fournir aux nourrissons ou nouveau-nés les nutriments dont ils ont besoin pour une croissance et un développement sain.

L'allaitement exclusif signifie que le nouveau-né reçoit uniquement du lait maternel à l'exception de tous autres ingesta, solide ou liquide y compris l'eau, il ne reçoit aucun autre aliment ni même du lait au biberon.

Suivant les enseignements du Coran, la règle de base est que la période d'allaitement est de deux années complètes comme le dit Allah (sens du verset): « *Et les mères, qui veulent donner un allaitement complet, allaiteront leurs bébés deux ans complets. [...]* » (Coran 2/233).

Par conséquent, l'OMS recommande la pratique de l'allaitement maternel de façon exclusive pendant les six premiers mois de la vie du nouveau-né (Deluzarche, 2020).

Le lait maternel est une source importante de microbes qui colonisent l'intestin au début de la vie d'un bébé, aidant à renforcer le système immunitaire et à résister aux agents pathogènes. La recherche sur le microbiome humain se concentre principalement sur la composition procaryote du microbiote humain. Les virus sont également transmis dans le lait maternel et jouent un rôle important dans la formation innée et la défense immunitaire adaptative dès la petite enfance. Le virome infantiles est très diversifié, comprenant des virus d'infection eucaryote et des bactériophages, des archées et des éléments viraux intégrés dans le chromosome de l'hôte (Walker *et al.*, 2020).

2. La mise en place du virome humain chez les nourrissons

La colonisation microbienne peut commencer dans le vagin de la mère, les techniques de la Metagénomique et séquençages haut débit ont révélé la présence du microbiome dans le placenta, le liquide amniotique et même dans le fœtus de la mère (Aagaard *et al.*, 2014). Des études récentes ont montré que ces détections de microorganismes sont capables d'être des faux positifs (un faux positif est le résultat d'une prise de décision dans un choix à deux possibilités (positif et négatif) dus à une infection expérimentale, et qu'aucun microbiome placentaire n'est présent avant la rupture des membranes (Theis *et al.*, 2019 ; Liang et Bushman, 2021). La question qui se pose : « quand a lieu la colonisation virale chez les nouveau-nés ? ».

2.1. Le virome à l'accouchement :

Une analyse métagénomique d'échantillons de virome fécal de 20 nourrissons à l'âge de 1 an a comparé l'accouchement vaginal spontané avec une césarienne, les résultats de cette recherche démontrent que le mode de naissance entraînait des communautés virales distinctement différentes. Les nourrissons nés par accouchement vaginal spontané ayant une plus grande diversité virale (McCann *et al.*, 2018).

Nanda et son équipe (2015) ont montré l'absence de la colonisation sur des échantillons de méconium peu après l'accouchement. Mais juste après une semaine, ils ont signalé $\sim 10^{18}$ VLP (Les particules pseudovirales (PPV), ou VLP pour l'anglais *virus-like particle*) par gramme, ce qui a suggéré que le nouveau-né n'avait pas de virome à la naissance, mais a été rapidement colonisée après l'accouchement. Une étude ultérieure d'échantillons des selles de nouveau-nés, examinant à la fois les viromes d'ARN et d'ADN, pris en moyenne 2,6 jours après la naissance, a révélé une grande diversité dans le virome intestinal, compatible avec une colonisation rapide après l'accouchement (Lim *et al.*, 2015).

En 2019, l'équipe de Maqsood a réalisé une autre étude métagénomique en utilisant des échantillons de selles prélevés en moyenne 37 heures après la naissance. Les résultats de cette recherche ont de nouveau montré une diversité virale élevée, soutenant l'acquisition rapide du virome après l'accouchement. (Maqsood *et al.*, 2019). Une étude plus récente menée par Liang *et al.* (2020) sur les VLP échantillonnées en moyenne 17 heures après la naissance a rapporté que seulement 15 % des échantillons étaient positifs.

Par conséquent, la réponse à la question précédente est que les nouveau-nés n'ont généralement pas de virome détectable à la naissance, mais sont rapidement colonisés après la rupture des membranes et pendant l'accouchement (figure 19) (Liang et Bushman, 2021).

2.2. Les premiers virus détectés chez les nourrissons :

Les bactériophages sont les premiers colonisateurs comme les Siphoviridae, les Podoviridae et les Myoviridae. Le nombre de Microviridae est relativement faible dans les premiers stades de la vie, mais il augmente en abondance avec l'âge (Liang *et al.*, 2020).

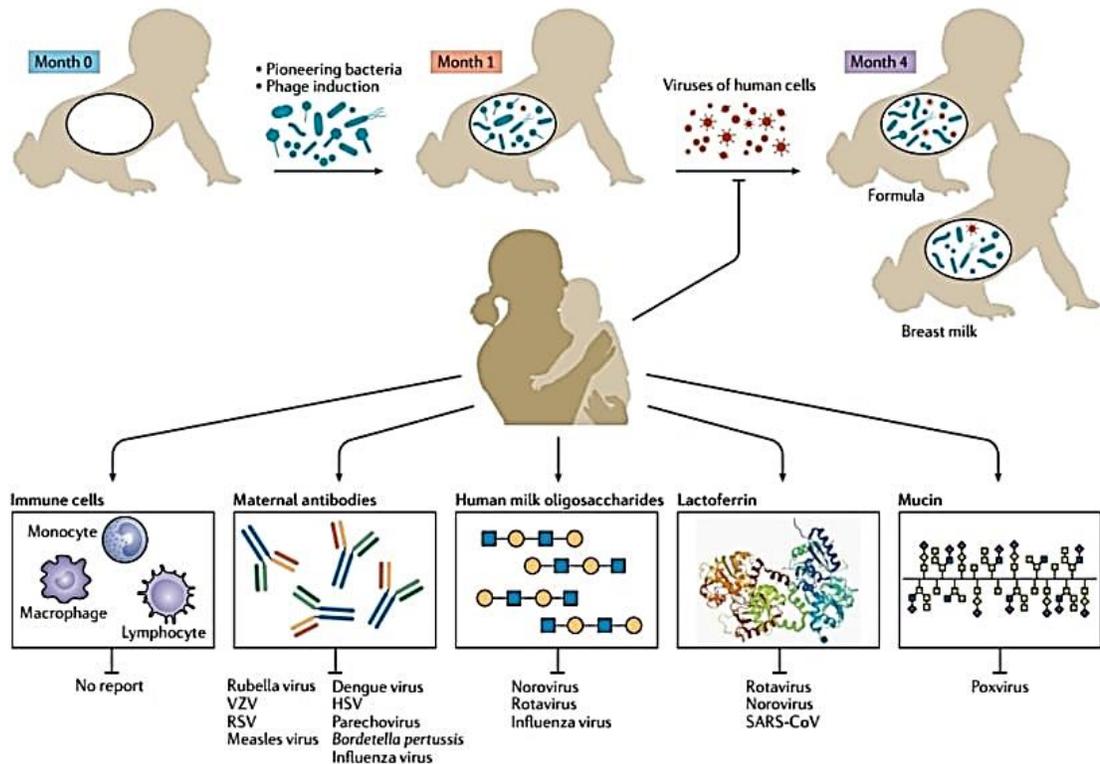


Figure 19 : L'assemblage progressif du virome pédiatrique (Liang et Bushman, 2021).

Les bactéries pionnières contenant des séquences virales intégrées dans leur génome colonisent l'intestin du nouveau-né, de sorte que le microbiome peut être détecté dans le premier mois qui suit la naissance. Ces bactéries contiennent généralement du prophage intégré et induisent parfois le prophage pour fournir la première vague de particules virales dans l'intestin (Liang et Bushman, 2021).

La première vague de production de virus dans les selles des nourrissons pourrait être associée à l'induction de prophages, y compris ceux associés à *Escherichia coli*, *Enterococcus* et la bactérie *Klebsiella*, une seconde vague de colonisation virale s'est produite, et s'est avéré être constitué de virus de cellules humaines connu pour être pathogène chez les nourrissons, y compris Adenoviridae, Anelloviridae, Caliciviridae et Picornaviridae (Liang *et al.*, 2020).

Les phages lytiques sont relativement rares pendant le premier mois, étant donné que le test d'infection ne peut pas détecter directement la répllication du phage lytique, la séquence virale est d'abord annotée comme phage lysogène au lieu de phage lytique. Les prophages microviridae et

crAssphages, qui ne forment normalement pas de lysogènes, sont rarement ou absents pendant le premier mois dans l'intestin du bébé (Liang et Bushman, 2021).

À l'âge de 4 mois, l'infection de l'intestin du nourrisson par des virus humains potentiellement nocifs peut être réduite par des régimes complétés par du lait maternel à mesure que les nouveau-nés vieillissent, le virus continue de se développer. Les phages lytiques semblent devenir plus fréquents plus tard dans la vie. Par exemple, les crAssphages n'existent pas au cours du premier mois de vie, mais deviennent plus importants au cours du quatrième mois.

3. Épidémiologique des infections virales transmissibles par l'allaitement maternel

Le lait humain contient de très nombreux facteurs qui ont un rôle protecteur anti-infectieux et anti-inflammatoire pour les nourrissons. Il contient aussi des agents infectieux, dont certains peuvent être pathogènes, principalement des virus. Les virus pouvant être présents dans le lait maternel et transmis à l'enfant au cours de l'allaitement comme les rétrovirus HIV et le rétrovirus oncogène T-lymphotrope de type 1 humain (HTLV-1, humain T-lymphotropic virus type 1), les virus des hépatites B, C et E, des herpès virus tels que le virus Herpès simplex de type 1, Herpès simplex de type 2, le virus varicelle-zona, Cytomégalovirus, le virus d'Epstein-Barr, virus herpès humain type 7, des arbovirus tels que les virus du Nil occidental, le virus de la dengue ou le virus Zika, ou encore le virus Ebola (Van de Perre, 2018).

La majorité (95 %) des virus présents dans le lait humain et les selles des nourrissons sont des bactériophages. Les phages sont les plus abondants dans le lait maternel appartenant aux familles des Myoviridae, Siphoviridae et Podoviridae de l'ordre des Caudovirales (Walker *et al.*, 2020).

Le virome du lait est différencié des selles adultes, de l'urine, de la salive et des viromes du LCR (liquide céphalo-rachidien). Le lait maternel offre le premier contact microbien direct avec l'intestin du nourrisson. Le Transfert des virus pathogènes ce fait par un transfert vertical de la maman a son bébé.

3.1 Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) :

C'est un rétrovirus enveloppé à ARN monocaténaire. Le VIH est caractérisé par la transcriptase inverse ou rétrotranscriptase qui retranscrit l'ARN en ADN (Esther, 2021). Il présente le

marqueur CD4 à sa surface. Ce virus attaque les cellules du système immunitaire, les lymphocytes T, qui jouent un rôle essentiel dans la défense de l'organisme contre les infections. Le VIH transmet par les liquides biologiques de l'organisme des personnes séropositives : le sang, le sperme, les sécrétions vaginales et le lait maternel ; il est aussi présent à faible concentration dans les larmes, la salive et les urines. Donc, il existe trois principaux modes de la transmission du VIH : voie sexuelle, sanguine où est transmis de la mère à l'enfant [durant la grossesse, pendant l'accouchement ou lors de l'allaitement (Horvath, 2010).

L'allaitement maternel est la principale source de transmission du VIH chez les enfants (Desenclos *et al.*, 2013). Le VIH peut se transmettre par le lait maternel à tout moment de la lactation. Plus la durée d'allaitement au sein est longue, plus le risque de contamination par le VIH est élevé. Il a été également prouvé que l'allaitement exclusif comporte moins de risque d'infection par le VIH que l'allaitement mixte par d'autres aliments liquides ou solides. Cela peut causer des lésions au niveau des muqueuses intestinales (Newell, 2005).

Les mères séropositives peuvent essayer de diminuer les risques de transmission grâce à l'Allaitement maternel exclusif pendant les six premiers mois en prenant des médicaments antirétroviraux pendant la durée totale de l'allaitement maternel et en traitant rapidement les lésions de la bouche et les problèmes des seins (Van de Perre *et al.*, 2012).

3.2. Virus des hépatites B, C et E

3.2.1. Virus de l'hépatite B (VHB) :

Le virus de l'hépatite B est un virus à ADN circulaire partiellement double brin associé à la polymérase. Il possède une capsidie icosaédrique et une enveloppe lipidique contenant trois glycoprotéines de surface (la grande L, la moyenne M, la petite S) (Bruss, 2007).

Le réservoir du VHB est strictement humain ; la transmission percutanée comprend la transfusion de sang ou de produits sanguins, l'utilisation de matériel médical contaminé lors des soins, l'usage des drogues injectables, le tatouage et le piercing. La transmission sexuelle chez les adultes et la transmission verticale de la mère à l'enfant au moment de l'accouchement. Sa transmission par le lait maternel est très faible (CDC, 2015). Les symptômes de l'hépatite B peuvent inclure fatigue, manque d'appétit, douleurs à l'estomac, des nausées. Pour de nombreuses

personnes, l'hépatite B est une maladie de courte durée. Pour d'autres, elle est capable d'établir des infections aiguës (la durée de l'incubation est longue 1 à 3 mois), fulminantes (environ 1 % des hépatites aiguës symptomatique) et chroniques (associé au portage de l'Ag HBs) chez l'homme. Une infection chronique à long terme qui peut entraîner des problèmes de santé graves, voire mortels, comme la cirrhose ou le cancer du foie.

3.2.2. Virus de l'hépatite C (VHC)

Le virus de l'hépatite C est un virus-hépatotrope enveloppé à ARN monocaténaire linéaire de polarité positive (Powlotsky, 2002). Se transmet par le sang : la stérilisation incomplète du matériel médical, la contamination de drogue injectable avec partage du matériel d'injection, par voie sexuelle ou encore de la mère infectée à son bébé (Voyer *et al.*, 2000). À la naissance, un test de dépistage du virus dans le sang permet de savoir si l'enfant a été infecté. Cependant, VHC survient probablement difficilement dans le lait maternel, en raison de la présence de lactoferrine et de lipases endogènes libérant des acides gras libres détruisant l'enveloppe virale.

Les régions les plus touchées par le VHC sont l'Afrique du Nord au sud, la Chine et l'Asie du Sud-est.

3.2.3. Virus de l'hépatite E (VHE) :

Responsable d'hépatites entéro-transmissibles aiguës chez l'homme. Le VHE est un virus à ARN monocaténaire, présent dans l'eau qui se transmet par voie oro-fécale, il résulte d'une mauvaise hygiène (Nicole *et al.*, 2017).

L'allaitement est considéré comme sécuritaire pour les femmes asymptomatiques infectées par le VHE malgré la présence d'anticorps anti-VHE et d'ARN viral dans le colostrum. Par ailleurs, il est considéré comme non sécuritaire si la mère a une maladie hépatique aiguë ou une augmentation de la charge virale. Dans ces cas, les préparations de lait maternisé sont recommandées puisqu'il y a une possibilité de transmission par le lait maternel ou par les lésions des mamelons lors de la succion.

3.3. Le rétrovirus oncogène T-lymphotrope de type 1 humain (HTLV-1) :

Le HTLV-1 ou (human T cell leukemia/lymphoma virus type 1) c'est un rétrovirus, son génome constitue trois gènes codants : les protéines de structure (gag), les enzymes (pol) et les protéines

d'enveloppes (env). Il provoque des maladies graves chez l'homme (Aurby *et al.*, 2018]. L'HTLV1 est responsable de deux maladies : l'ATLL (leucémie/lymphome T de l'adulte liée au HTLV) et la TSP/HAM (Paraparésie Spastique Tropical/HTLV1 Associated Myelopathy), mais aussi d'infections opportunistes (essentiellement de l'anguillulose).

Il existe trois modes de transmission : sexuelle (de l'homme à la femme), sanguine (transfusion de lymphocytes infectés. HTLV-1 infecte préférentiellement les lymphocytes T CD4+) et l'allaitement maternel prolongé de plus de six mois (Transmission de cellule à cellule par l'allaitement) (Aubry *et al.*, 2018). L'infection par le virus HTLV-1 est importante en cas d'allaitement au sein (10 à 20 %) et le risque de transmission liée à la charge pro virale et la durée de l'allaitement.

3.4. Virus Zika (ZIKV) :

Le virus Zika est un virus du genre *Flavivirus*, comme le virus de la dengue et de la fièvre jaune. Se transmet principalement par les piqûres de moustiques infectés du genre *Aedes* (*Aedes aegypti* et dans des cas plus rares, *Aedes albopictus*) des types de moustiques tigres (Hayes, 2009). Le moustique se contamine en prélevant le virus du sang d'une personne infectée. Celui-ci, se multiplie ensuite dans le moustique, qui pourra, à l'occasion d'une autre piqûre, transmettre le virus à une nouvelle personne (figure 20) (Xaillé, 2019).

Sa transmission par l'allaitement maternel demeure controversée ; L'ARN du virus Zika a été détecté dans les échantillons de lait maternel chez deux mères dont l'infection à virus Zika est confirmée (un résultat positif au test RT-PCR) ; néanmoins, aucune répllication virale n'a été identifiée en culture cellulaire. Donc, il n'y-a actuellement aucun cas avéré de transmission par l'allaitement maternel du virus Zika aux nourrissons. L'Organisation mondiale de la Santé permet aux mères infectées par ZIKV de commencer à allaiter les nourrissons, comme toutes les autres mères. (https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204512/1/WHO_ZIKV_MOC_16.5_fre.pdf).

L'infection par le virus Zika était considérée comme une fièvre légère qui pouvait provoquer une microcéphalie et d'autres troubles neurologiques (Xaillé, 2019). La période d'incubation estimative du VZIK est de trois à 12 jours. La plupart des infections (75 % à 80 %) sont asymptomatiques (Malvy *et al.*, 2019).

Il existe deux cycles de transmission du virus. Le premier cycle est la sylvatique impliquant des réservoirs animaux et un vecteur du genre *Aedes*, l'homme n'étant qu'un hôte accidentel de ce type de transmission. Le second cycle est de type urbain. Le virus se transmet d'homme à homme via des vecteurs du genre *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* (Salina *et al.*, 2016).

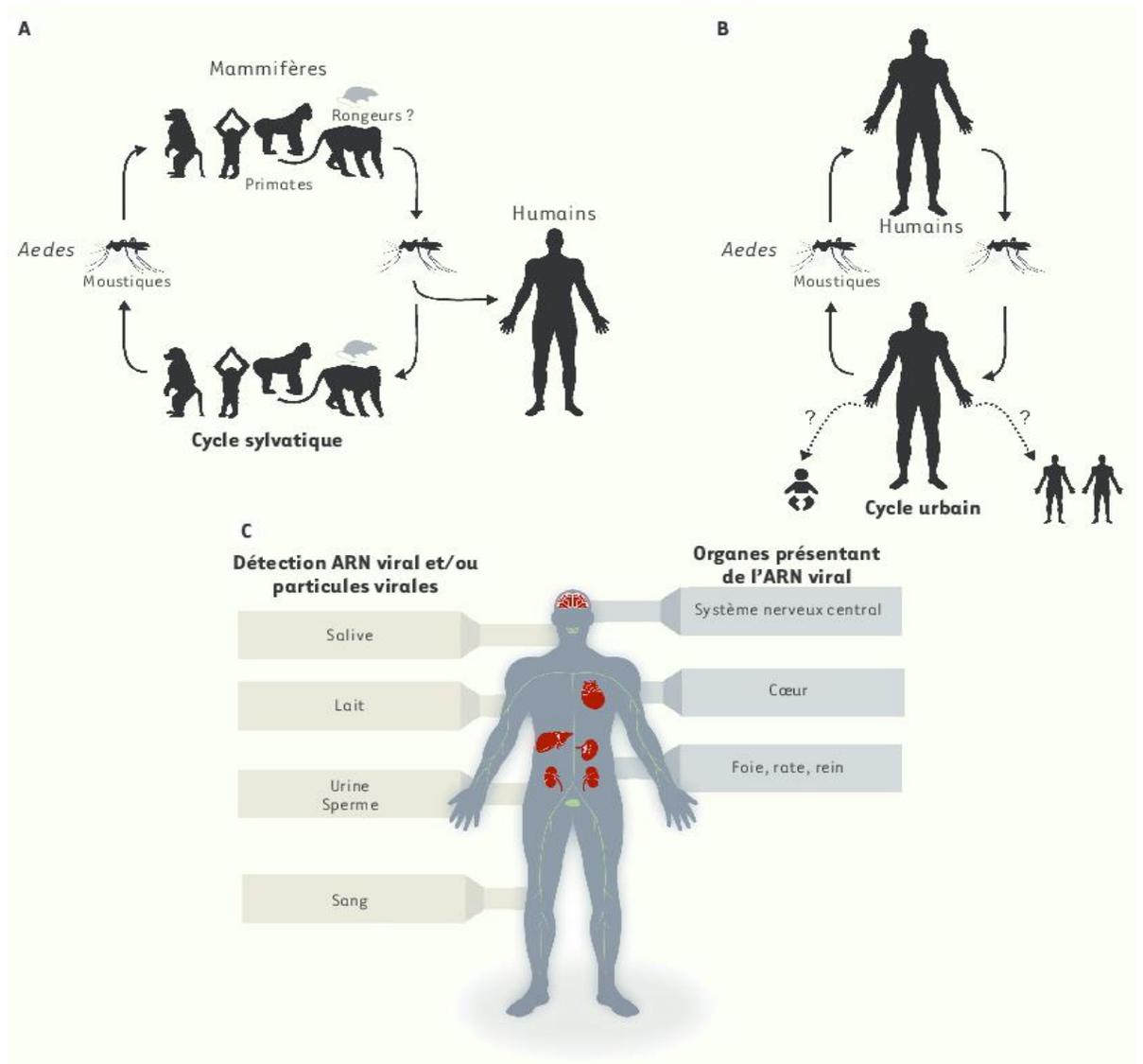


Figure 20 : Le cycle de transmission du virus ZIKA et les organes cibles (Salinas *et al.*, 2016).

A : cycle sylvatique ; B : cycle urbain ; c : les organes et les fluides biologiques les particules virales ou l'ARN viral

3.5 Virus Ebola (EBOV) :

Le virus Ebola est un virus filamenteux qui possède un grand génome à ARN monocaténaire de polarité négative, non segmenté (figure 21) (Asuka *et al.*, 2013) ; appartient au genre Ebola virus responsable de fièvre hémorragique (maladie grave, souvent mortelle chez l'humain).

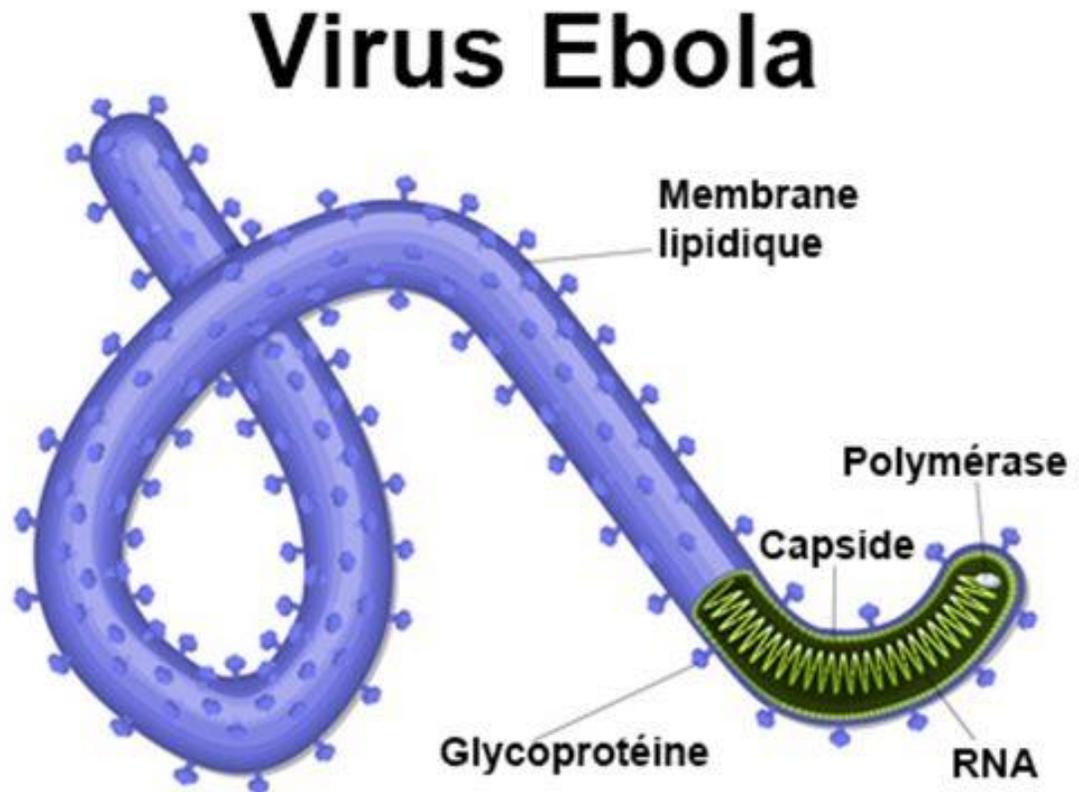


Figure 21 : Représentation du *virus Ebola* (Servais, 2018).

Le virus Ebola se transmet à l'homme à partir des animaux sauvages contaminés et se propage après dans les populations par transmission interhumaine, ou par contact physique direct avec des fluides corporels infectés ; le sang, les sécrétions (salive, larmes, selles) et le lait maternel.

Des résultats récents montrent qu'Ebola a été observé chez les femmes ayant persisté à la MVE jusqu'à 16 mois après l'apparition des premiers symptômes. L'OMS recommande d'abandonner l'allaitement au sein dans ce cas (Asuka *et al.* .2013).

3.6. Herpès virus :

La famille de Herpesviridae est constituée d'une centaine de virus à ADN dont huit sont strictement humains : Herpès simplex virus (HSV) de type 1 (HSV1) et type 2 (HSV2), Virus de la varicelle et du zona ou herpèsvirus Varicellae (VZV), Cytomégalovirus (CMV), Virus Epstein-Barr ou virus E-B (EBV), Les 6, 7, et 8 Herpèsvirus humains (HHV-6, HHV-7, HHV8). Ils ont une capsidie icosaédrique composée de 162 capsomères et une péplos (Brown *et al.*, 2011).

3.6.1 Herpès simplex virus (HSV1 et HSV2) :

Le HSV-1 responsable de l'herpès oral et le HSV-2 responsable de l'herpès génital.

Le HSV-1 se transmet par contact direct des muqueuses buccales et provoque l'herpès orofacial /labial (des infections à l'intérieur ou autour de la bouche [boutons de fièvre]) et peut être aussi transmis par contact urogénital. Le HSV-2 transmet par voie sexuelle et provoque des infections génitales. La plupart des infections provoquées par le virus HSV sont asymptomatiques (Van de Perre, 2018).

3.6.2 Virus de la varicelle et du zona :

Le VZV responsable de deux maladies : de la varicelle ou du zona (Sadzot-Delvaux, 2006), dont le seul réservoir est l'être humain, il est transmis par voie aérienne (gouttelettes de salive) ou par des lésions cutanées riches en virus. L'infection par le virus varicelle zona se manifeste surtout chez les enfants. Attrapée à l'âge adulte, la varicelle peut s'avérer dangereuse, et entraîner des décès chez des patients immunodéprimés.

3.6.3 Cytomégalovirus :

Le CMV ou Herpès virus 5 est considéré comme la première cause d'infection congénitale dans les pays développés. Il est membre de la famille des Herpesviridae. Il s'agit du plus grand virus de cette famille, se transmet essentiellement par contact avec des liquides biologiques infectés dont la salive, les urines, les larmes, les sécrétions génitales et aussi les leucocytes du sang, le lait maternel des mères séropositives (Jacquemard, 2011). Le transfert d'anticorps anti-CMV pendant

la grossesse protège les nouveau-nés, mais si la mère fait une primo-infection à CMV pendant l'allaitement, cela augmente le risque de maladie chez l'enfant.

Le lait maternel est la principale source d'infection périnatale à CMV, il est possible de détecter la présence de CMV dans le lait maternel par culture cellulaire (virolactei) ou par PCR (DNA lactie). L'échantillon de lait maternel sont centrifugés pour isoler le lactosérum pour détecter l'ADN viral ou les virus libres dans les premières semaines (entre 4 à 8 semaines qui suivent la naissance) (Bourgeois, 2014). Chez les nouveau-nés prématurés, l'infection à CMV est généralement asymptomatique.

3.6.4 Virus Epstein-Barr :

Le EBV est un virus qui fait partie de la famille des herpès virus, cause la mononucléose infectieuse (maladie très contagieuse). Cette maladie infecte plus de 90 % des humains et touche les adolescents et les jeunes adultes (entre 15 et 25), se transmet essentiellement par contact avec les sécrétions oropharyngées. La transmission du virus par l'allaitement maternel a été prouvée. Le lait maternel de femmes chroniquement infectées par le virus d'EBV peut contenir des particules virales infectieuses (Sadzot-Delvaux, 2015).

3.7 Virus du Nil occidental (VWN) :

Le VWS est un arbovirus de la famille des Flaviviridae. Les oiseaux sont le principal réservoir du virus West Nile qui peut aussi infecter les humains et les chevaux qui sont des hôtes accidentels, car le cycle s'effectue principalement par la piqûre d'un moustique (insecte vecteur) (figure 22). Le moustique ainsi infecté pourra à l'occasion d'une autre piqûre, transmettre le virus à un autre oiseau ou un hôte accidentellement.

Le VWN peut être transmis plus rarement par transfusion sanguine (Hinckley *et al.*, 2007). La durée d'incubation est de 2 à 15 jours. Chez l'homme les infections à VWN passent la plupart du temps inaperçus : 80 % des cas sont asymptomatiques, dans ans les autres cas, sont symptomatiques. La maladie se présente sous forme d'un syndrome pseudo-grippal avec une fièvre accompagnée des maux de tête et de dos, des courbatures, d'une toux, d'un gonflement des ganglions du cou. Dans de rares de cas (1 %) il y a des manifestations neuro- méningées parfois létales.

Très peu de cas possibles de transmission du WNV par l'allaitement maternel, les tests sérologiques n'ont indiqué aucune transmission verticale. La transmission du virus du Nil occidental par l'allaitement semble être rare (Van de Perre, 2018).

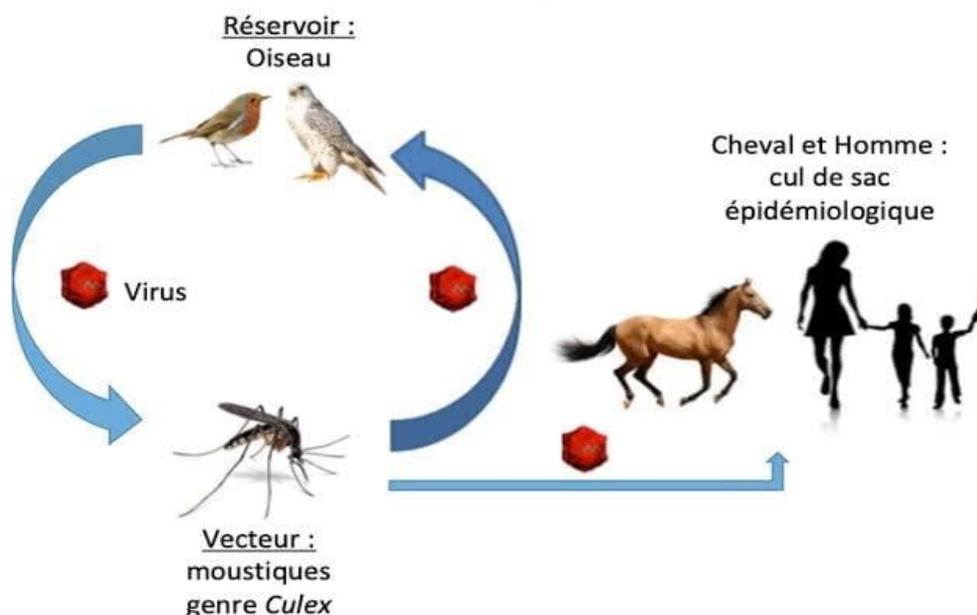


Figure 22 : Le cycle de transmission du virus du Nil occidental (Beck, 2019).

3.8. Coronavirus :

Le coronavirus est un virus à ARN linéaire d'environ 30 kb, de sens positif, non segmenté, directement infectieux (Kuldeep *et al.*, 2020) ; l'infection par le coronavirus chez l'homme est généralement associée à des maladies respiratoires légères à grave (figure 23) (Kritas *et al.*, 2021).

Le SARS-CoV-2 (syndrome respiratoire aigu sévère) est une nouvelle souche de coronavirus qui a été détecté pour la première fois dans la ville de Wuhan en 2019 (Rodriguez-Morales *et al.*, 2019)

Le mode de transmission du SARS-CoV est principalement une transmission par contact direct, propagation de personne à personne par les gouttelettes respiratoires et vecteur passif. Des études récentes ont démontré que le virus pouvait rester viable pendant des heures dans les aérosols et

jusqu'à des jours sur les surfaces ; ainsi la contamination par les aérosols et les fomites pourrait jouer un rôle puissant dans la transmission des SARS-CoV-2 (Van Doremalen *et al.*, 2020).

À ce jour, les recherches démontrent que la transmission du coronavirus lors de l'allaitement maternel ne serait pas possible et le lait maternel des mères atteintes de covid 19 ne contient pas de traces de l'ARN viraux (Séjourné, 2021). L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) encourageant les mères infectées par le coronavirus à continuer à allaiter, car les enfants courent un risque relativement faible de la covid 19, mais qu'ils sont à risque élevé face à de nombreuses autres maladies que l'allaitement maternel empêche.

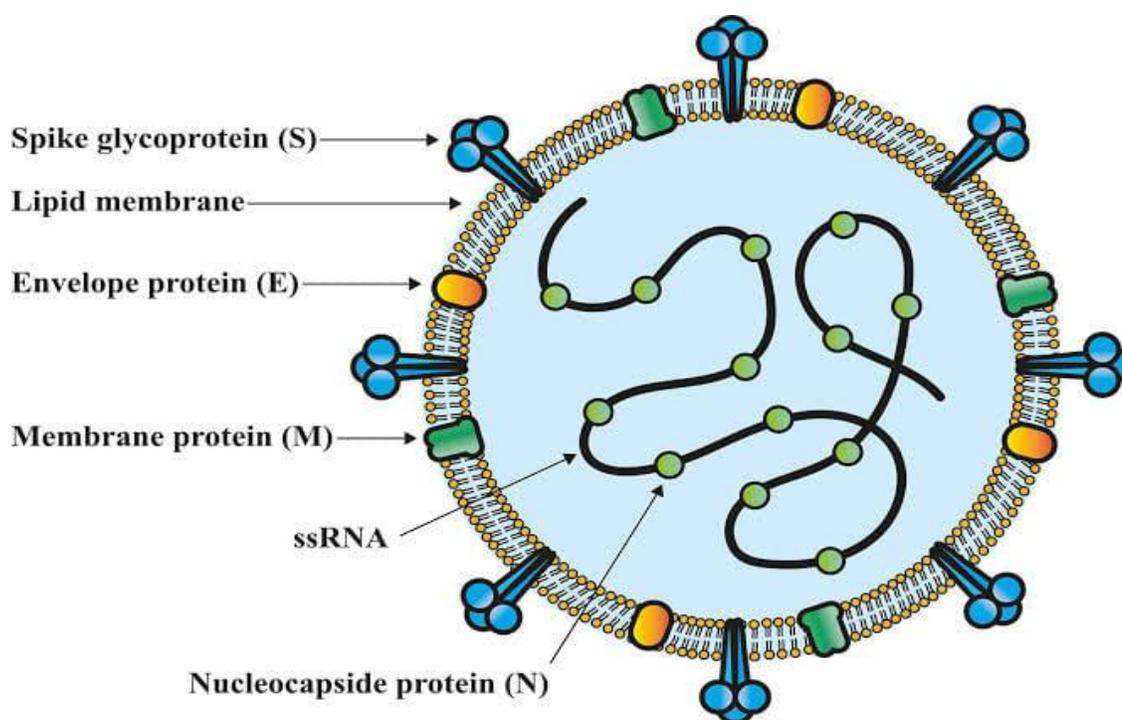


Figure 23 : La structure virale du SARS- COV 2 (Front, 2021).

La vaccination anti-covid 19 chez la femme allaitante est possible, car il n'y a pas d'effet attendu chez les nourrissons et pourrait également fournir une protection au bébé par la transmission des anticorps, qui peuvent aider à protéger contre les maladies respiratoires ; pour continuer, l'allaitement la maman doit prendre les mesures de précaution nécessaire notamment :

- Appliquer les pratiques d'hygiène respiratoire pendant l'allaitement, couvrant la bouche et le nez par un masque

- Se laver les mains à l'eau et au savon pendant 20 secondes ou avec une solution hydro-alcoolique avant et après chaque contact avec votre bébé.
- Nettoyer et désinfecter les surfaces qu'elles ont touchées.

Chapitre VI :

Les méthodes d'étude du virome humain

1. Les techniques d'études du virome humain

L'histoire de l'analyse des caractéristiques du virome humain comprend l'histoire de la virologie. La caractérisation des virus est toujours plus compliquée que les autres sources d'infection. Après le développement de la technologie de la culture cellulaire, de la cristallographie et de la microscopie électronique, le développement de la technologie et de la biologie moléculaire ont permis une meilleure caractéristique des particules virales. C'est la première fois que l'accent est mis sur les agents pathogènes. Ainsi, le virus de l'hépatite C et le virus de l'hépatite E ont été identifiés par hybridation (Rayes, 1990), le virus HHV8 a été découvert par les même méthodes, et même le Métapneumovirus humain (hMpv) a été prouvé par le séquençage aléatoire (Van Den Hoogen, 2001). Ce sont des exemples de nouveaux virus humains qui ont été principalement découverts grâce à ces nouvelles technologies.

Cependant, même l'utilisation des méthodes de la biologie moléculaire pour étudier les virus se heurte à certaines limites. La première est la différence avec les bactéries. Par exemple, les virus manquent de gènes consensus et conservateurs, tels que les gènes bactériens d'ARN ribosomique 16S. Ces gènes sont utilisés comme base pour la classification bactérienne et peuvent être utilisés comme modèles pour la recherche métagénomique bactérienne. En plus de cette difficulté, par rapport à la diversité des gènes viraux, le nombre de séquences virales de référence dans la base de données est très faible. La seconde limitation est liée à la très petite taille du génome viral, il est donc plus difficile à identifier. Par conséquent, l'utilisation combinée de techniques de biologie moléculaire, telles que la PCR, l'hybridation moléculaire et le séquençage, est associée à des techniques d'enrichissement des virus (filtration, centrifugation en gradient de densité, traitement des DNases) Ces approches présentent toutefois un certain nombre de biais pour la caractérisation du virome humain. Plus récemment, Le virome humain a été tirées par les progrès des approches de séquençage à haut débit.

2. Principe et application de la métagénomique

La métagénomique est une approche moléculaire indépendante de la culture qui permet de faire des analyses fonctionnelles et séquentielles des génomes microbiens collectifs contenus dans un

échantillon pour examiner les viromes associés à différentes régions du corps humain (Carding *et al.*, 2017). Les premières études basées sur la métagénomique virale ont mis l'accent sur la découverte de nouveaux virus. Mais depuis, plusieurs avancées ont été réalisées dans d'autres disciplines de la virologie grâce aux résultats issus de travaux de métagénomique virale et, plus largement, de l'utilisation des NGS (next generation sequencing).

La métagénomique est exploitable au sein de quatre disciplines de la virologie : la description de nouveaux virus qui implique des travaux de systématique et de taxonomie, l'épidémiologie moléculaire avec la surveillance virale, le diagnostic viral et l'évolution virale.

3. Les principales étapes de métagénomique

La métagénomique se déroule généralement selon le protocole suivant :

3.1. Préparation d'échantillon :

- Purification de l'ensemble des particules virales d'un échantillon provenant d'un écosystème ciblé.
- Enrichissement des particules virales : enrichissement mécanique et chimique du virus (centrifugation en gradient : élimination des cellules et débris cellulaire (culot), Filtration, digestion traitement par la DNase ou la RNase)
- Extraction des génomes viraux.
- Amplification aléatoire de ces génomes en utilisant des amorces aléatoires.

3.2. Construction des bibliothèques :

Construction d'une bibliothèque avec dénaturation de l'ADN et fixation des amorces spécifiques, puis hybridation des fragments d'ADN avec les oligonucléotides complémentaires des adaptateurs.

3.3. Séquençage :

Techniques NGS actuelle, telles que le séquençage 454 (Roche, Mannheim, Allemagne), séquençage Illumina (San Diego, Californie, États-Unis) et Ion Torrent (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA).

3.4. Analyse bioinformatique :

Traitement informatique des données brutes de séquençage ; les séquences obtenues sont identifiées par similarité (BLAST) avec celles des bases de données (NCBI, Gen Bank) (figure 24).

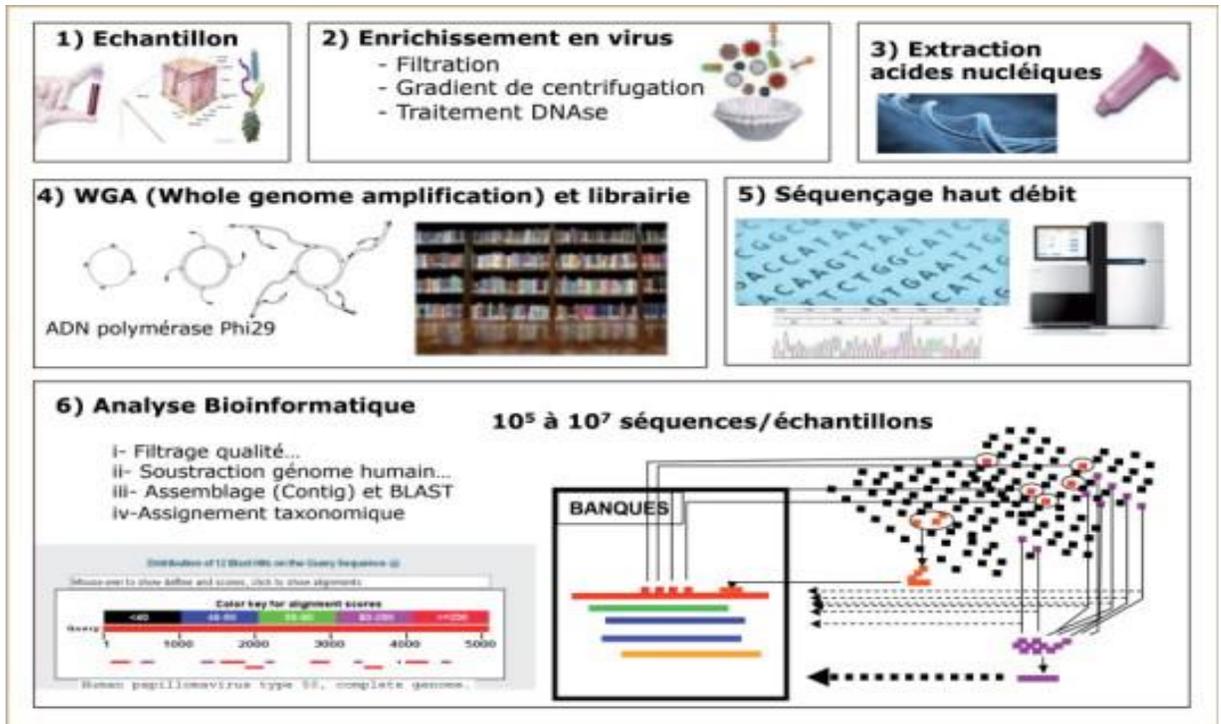


Figure 24 : Etapes d'une étude de métagénome viral (Revue Francophone des laboratoires)

4. Les méthodes de la bioinformatique pour l'analyse du virome humain

La bioinformatique repose sur l'alignement des séquences virales. Sur les bases de données de 40 à 90% des séquences virales ne sont pas identifiables ou détectables (viral dark matter).

Les outils de la bioinformatique ont l'aptitude de comprendre la structure et la fonction du virome dans des environnements différents, ainsi la compréhension de la relation du virome humain avec la santé et la maladie. Il y a plusieurs outils d'analyse qui font la comparaison des séquences virales avec les bases de données actuelles et d'autres qui classent les séquences selon leur fonction.

Chaque outil présente des avantages et d'inconvénients, parce que chaque outil a une spécificité, donc il va être évalué selon l'objectif d'étude et le type de l'échantillon.

Quelque outils nécessitent des séquences assemblées (l'assemblage de séquences fait référence à l'alignement et à la fusion de fragments d'une séquence d'ADN plus longue afin de reconstruire la séquence d'origine), donc des différents résultats ont été observés lors de l'application de méthodes basées sur l'assemblage et de différents assembleurs eux-mêmes.

Tableau 3 : Outils Bioinformatiques pour l'analyse des génomes viraux
(Santiago-Rodriguez et Hollister, 2019).

| Outils de la bioinformatique | Description |
|------------------------------|---|
| Virome | Interface d'application Web pour la classification des cadres de lecture ouverts (ORF) ou des données assemblées, qui reçoivent une classification. |
| Virus Seeker | Basé sur Linux pour la classification des séquences au niveau des nucléotides et des acides aminés. Il est utilisé pour la caractérisation et la découverte de virus; ce dernier nécessite des lectures assemblées. |
| VirFind | Outil Basé sur le Web qui cartographie les lectures pour référencer les génomes et effectue également un assemblage de novo pour obtenir des contigs plus longs afin d'identifier les virus connus et d'en découvrir de nouveaux. Il effectue Blastn et Blastx. |
| Fast Virome Explorer | Outil de pseudo-alignement qui mappe les lectures à une base de données de virus de référence, filtre les résultats d'alignement en fonction de critères de couverture minimale et signale les types et les abondances de virus ainsi que l'annotation taxonomique. |

Suite du tableau 3 : Outils Bioinformatiques pour l'analyse des génomes viraux
(Santiago-Rodriguez et Hollister, 2019).

| | |
|-------------|--|
| VirMap | Convient aux virus à faible couverture et très divergents dans les ensembles de données métagénomiques. Utilise un algorithme d'assemblage cartographique avec des alignements de nucléotides et d'acides aminés pour construire des super-échafaudages de type virus. Il possède un algorithme de classification taxonomique basé sur un système de notation bits par base. |
| EZ-Map | Basé sur Python pour filtrer, aligner et analyser les viromes à partir d'échantillons d'ADN sans cellules. |
| Meta Vir2 | Interface d'application Web qui fonctionne avec des lectures assemblées pour effectuer des affectations de taxonomie basées sur les séquences disponibles dans RefSeq. |
| Vipie | Application Web capable d'analyser des ensembles de données de différentes études en effectuant un assemblage de novo, suivi d'une classification taxonomique. |
| Virome Scan | Application basée sur Linux qui effectue la classification de la taxonomie à partir de données brutes. L'outil utilise des bases de données hiérarchiques pour les virus eucaryotes afin d'attribuer des lectures aux espèces virales. |
| Vanator | Pipeline basé sur Perl conçu pour les projets de métagénomique et de découverte de virus utilisant les lectures de séquençage profond au format Illumina FASTQ comme entrée. |
| VirFinder | Outil basé sur K-mer pour identifier les signatures de séquence qui distinguent les séquences virales des séquences hôtes. |

CONCLUSION

Conclusion

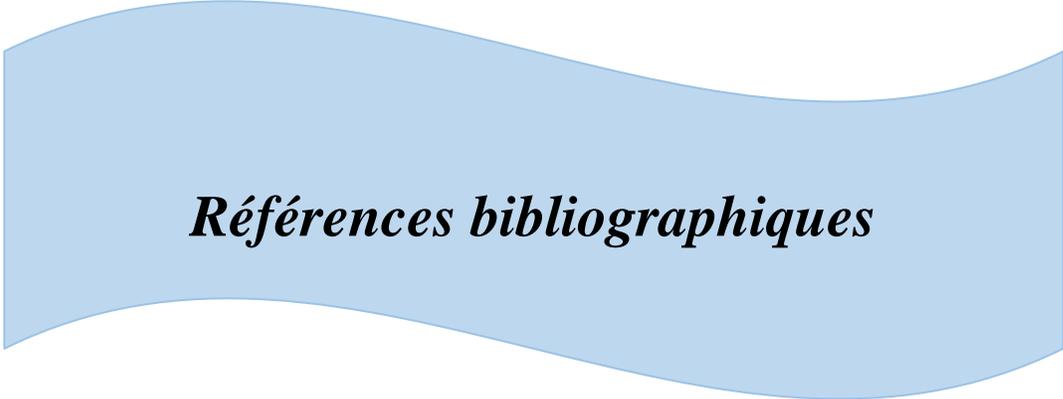
De nombreuses questions fondamentales ont été soulevées concernant le virome humain, particulièrement, l'impact des virus eucaryotes et des bactériophages sur le corps. Cependant, avec le développement de nouvelles technologies de métagénomique, séquençage nouvelle génération et des approches bioinformatiques, les résultats d'analyses de la population virale globale (ADN et ARN) de l'homme, ont confirmé l'hétérogénéité de la communauté virale humaine dans chaque partie corporelle.

La métagénomique a conduit à la découverte de nouveaux virus comme le virus géants mimivirus et le virophage Sputnik, bien que jusqu'à présent, leur relation avec la pathogénicité n'a pas été bien établie. La présence de virus dans le corps humain sans aucun contexte pathologique pourrait également être bénéfique pour l'organisme ou pour la flore microbienne. Les rétrovirus endogènes qui constituent 8% du génome humain, jouent un rôle central dans l'adaptation et l'évolution du patrimoine génétique humain.

Nous avons maintenant une compréhension détaillée de la nature progressive de la colonisation du virome humain après la naissance. La composition du virome au cours du développement peut être influencée par des facteurs tels que les conditions alimentaires, environnementales et maternelles. L'impact de la colonisation virale au début de la vie sur la santé à long terme, est encore inconnu et mérite une étude plus approfondie.

Le lait maternel semble jouer un rôle important dans le processus de colonisation virale. Par ailleurs, la transmission d'infections virales par l'allaitement est extrêmement complexe à documenter. Si l'allaitement maternel présente les mêmes bénéfices sur le développement du nourrisson, elle est également responsable de la transmission d'infections virales à l'enfant, parfois sans conséquence (CMV), parfois avec des conséquences graves immédiates (VIH) ou plus rarement et/ou tardivement (HTLV- 1).

Le virome demeure largement inconnu, même s'il est devenu un sujet de recherche brûlant. Malgré le développement des méthodes d'études des virus, il reste encore de nombreux défis à relever pour parvenir à identifier d'autres virus « notamment la matière sombre virale » et connaître leurs interactions avec le microbiome et par conséquent le génome humain.



Références bibliographiques

Références bibliographique

Aagaard, K., Ma, J., Antony, KM., Ganu, R., Petrosino, J., Versalovic, J. (2014). The placenta harbors a unique microbiome, *Science Translation Médecin*, 6(237), pp. 237-65. doi: 10.1126/scitranslmed.3008599.

Alejandro, R., Laura, V., Blanton, SC., Guoyan, Z., Mark, M., Indi T., Smith, M, Wang, D, Herbert W.V, Rohwer .F.et Jeffrey I. (2015). Gordon Gut DNA viromes of Malawian twins discordant for severe acute malnutrition, *Proceedings of the National Academy of Science*. 112(38), pp .11941–11946.

Amorim, MJ., Bruce, EA., Read, EK., Foeglein, A., Mahen, R., Stuart, AD., Digard, P. (2011). Un mécanisme dépendant de Rab11 et des microtubules pour le transport cytoplasmique de l'ARN viral du virus de la grippe A, *Journal Virology*, 85(9), pp. 4143-4156. doi: 10.1128/JVI.02606-10.

Ansaldi, M, Boulanger, P, Brives,Ch, Dufour, N., Le Hénaff, C, et al. (2020). Un siècle de recherche sur les bactériophages. *Virologie*, John Libbey Eurotext, 24 (1), pp.9-22. ff10.1684/vir.2020.0809ff. ffhal-02530997

Asuka, N., Shinji, W., Peter, H., Yoshihiro, K. (2013). The spatio-temporal distribution dynamics of Ebola virus proteins and RNA in infected cells, *Scientific Reports*,3(1206). PMID 23383374, PMCID 3563031, DOI 10.1038/srep01206, Bibcode 2013NatSR...3E120N

Aubry, P., Gaüzère, B.A. (2018). Infections par HTLV-1, Centre René La busquière, Institut de Médecine Tropicale, Université de Bordeaux, 33076 Bordeaux (France).

Barylski, J., Enault, F., Dutilh, B.E., Schuller, M.B., Edwards, R.A., Gillis A., Klumpp, J., Knezevic, P., Krupovic, M., Kuhn, J.H., *et al.* (2018). Analysis of Spouna viruses as a case study for the overdue reclassification of tailed bacteriophages, *biology Review*. doi: 10.1101/220434.

- Bonvicini, F., La Placa, M., Manaresi, E., Gallinella, G., Gentilomi, G., Zerbini, M., *et al.* (2010). Parvovirus B19 DNA is commonly harboured in human skin', *Dermatology*, 220(2), pp. 138-42.
- Breitbart, M., Haynes, M., Kelley, S., Angly, F., Edwards, RA., Felts, B., Mahaffy, JM., Mueller, J., Nulton, J., Rayhawk, S., Rodriguez-Brito, B., Salamon, P., Rohwer, F. (2008). Viral diversity and dynamics in an infant gut, *Research of Microbiology*, 159(5), pp. 367-73. doi: 10.1016/j.resmic.2008.04.006
- Brown, JC., Newcomb, WW. (2011). Herpesvirus capsid assembly: insights from structural analysis, *Current Opinion in Virology*, 1(2), pp.142-9.
- Bruss,V. (2007). Hepatitis B virus morphogenesis, *World Journal Gastroenterol*, 13(1), pp. 65-73. doi: 10.3748/wjg.v13.i1.65. PMID: 17206755; PMCID: P,MC4065877.
- Cadwell, K., Patel, KK., Maloney, NS., Tachiang, L., Aylwin, Ng., Storer, CE., Richard, D., H., Xavier,R., Thaddeus S S., Herbertw, W.V. (2010). Virus plus-susceptibility gene interaction determines Crohn's disease gene Atg16L1 phenotypes in intestine, *Cell*, 141(7), pp. 1135-1145.
- Carding, SR., Davis, N., Hoyles, L. (2017). Article de synthèse : le virome intestinal humain dans la santé et la maladie, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 46 (9), pp. 800-815. doi: 10.1111/apt.14280.
- Casasnovas, JM. (2013). Virus-receptor interactions and receptor-mediated virus entry into host cells, *Structure and physics of Viruses*, 68, pp. 441–466.
- Clarke, E.L., Connell, A.J., Six, E. *et al.* (2018). T cell dynamics and response of the microbiota after gene therapy to treat X-linked severe combined immunodeficiency, *Genome Medicine*, 10(70). <https://doi.org/10.1186/s13073-018-0580-z>.

- Clokic, M. R.J., Millard, A. D., Letarov, A.V. and Heaphy, S. (2011). Phages in nature. *Bacteriophage*, 1(1), pp. 31–45. doi:10.4161/bact.1.1.14942
- Calson, P., Aherfi, S., La Scola, B., Raoult, D. (2016). The role of giant viruses of amoebas in humans, *Current Opinion in Microbiology*, 31, pp.199-208.
- Calson, P., La Scola, B., Raoult, D. (2017). Giant viruses of amoebae: a journey through innovative research and paradigm changes, *Annual Review of Virology*, 4, pp.61-85.
- Daud, II., Coleman, CB., Smith, NA.Ogolla, S., Simbiri, K., Bukusi, EA., Nganga, ZW., Sumba, PO., Vulule, J., Ploutz-Snyder, R., Dent, AE., Rochford, R.,(2015).Breast Milk as a Potential Source of Epstein Barr Virus Transmission Among Infants Living in a Malaria-Endemic Region of Kenya, *Journal of Infectious Diseases*, 212, pp.1735-42.
- Deluzarche, C. (2020). Allaitement. *Futura santé*.
<https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/bebe-allaitement-6179/> ;(consulter le : 2/7/2020).
- Desenclos1, JC., Dabis, F., Semaille, C. (2013). Épidémiologie du VIH dans le monde : particularités de l'épidémie au Nord et au Sud, *Virologie*, 133.
- Dhama, K., Khan, S., Tiwari, R., Sircar, S., Bhat, S., Malik, YS., Singh, KP., Chaicumpa, W., Bonilla-Aldana, DK., Rodriguez-Morales, AJ. (2020). Coronavirus Disease 2019-COVID-19, *ClinicalMicrobiologyReviews*, 33(4), pp. 28-20.
- Douam, F., Hrebikova, G., Albrecht, YE., Sellau, J., Sharon, Y., Ding, Q., Ploss, A. (2017). Single cell tracking of flavivirus RNA uncovers species-specific interactions with the immune system dictating disease outcome, *Nature Communications*, 14(8), pp. 14781. doi: 10.1038/ncomms14781.
- El Abbadi, M. (2020). Le virome humain. Thèse : Médecine. Rabat : université Mohamed v de rabat, 191.

Esther, B. (2021). Virus VIH-sida : symptômes, transmission, traitement, *Femmes Santé*. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2515989-virus-vih-sida-definition-signification-symptome-traitement-comment-savoir-seropositif-seronegatif-traitement/>

Fehr, AR., Perlman, S. (2015). Coronavirus : aperçu de leur réplication et pathogénèse, *Méthodes Molecular Biology*, 1282, pp. 1–23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7-1.

Fièvre du Nil occidental ou infection par le virus West Nil. (2019). Ministère de Solidarité et de la santé. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/fievre-du-nil-occidental-ou-infection-par-le-virus-west-nile>

Foulongne, V. (2015). Le virome humain, *Revue Francophone des Laboratoires*, 2015(469), pp. 59-65.

Foxman, E.F., Iwasaki, A. (2011). Genome-virome interactions: examining the role of common viral infections in complex disease, *Nature Reviews Microbiology*, 9(4), pp. 254-64. doi: 10.1038/nrmicro2541.

Généralité sur les virus. Initiation à la virologie.

<https://www.virologie-uclouvain.be/files/pdf/chap1.pdf>. (Consulté le : 18/5/21).

Geng, L., Yaohua, F., Yanni, L., Tiantian, H., Zonghui, L., peiwen, Z., Pan, P., Wenbiao, W., Dingwen, H., Xiaohong, L., Qiwei Z., and Jianguo W. (2020). Infections à coronavirus et réponses immunitaires, *Journal Médecine Virology*, 92, pp. 424-432. doi: 10.1002/jmv.25685.

Ghose, C., Ly, M., Schwanemann, LK., Shin, JH., Atab, K., Barr, JJ., Little, M., Schooley, RT., Chopyk, J., Pride, DT. (2019). The Virome of Cerebrospinal Fluid: Viruses Where We Once Thought There Were None, *Frontiers Microbiology*, 10(2061). doi: 10.3389/fmicb.2019.02061.

Gonçalves, DU., Proietti, FA., Ribas, JG., Araújo, MG., Pinheiro, SR., Guedes, AC., Carneiro-Proietti, AB. (2010). Épidémiologie, traitement et prévention des maladies associées au virus de la leucémie à cellules T humaines de type 1, *Clinical Microbiology Reviews*, 23(3), pp. 577-89.

Goodrich, J.K., Waters J.L., Poole A.C., Spector T.D., Ley R. (2014). Human genetics shape the gut microbiome, *Cell*, 159(4), pp. 789–799.

Guo, H., Zheng, Y., Wang, B., and Li, Z. (2015). A Note on an Improved Self-Healing Group Key Distribution Scheme, *Sensors*, 15(10), pp. 25033–25038. doi:10.3390/s151025033.

Hannigan, GD., Duhaime, MB., Ruffin, MT., *et al.* (2018). Diagnostic potential and interactive dynamics of the colorectal cancer virome, *Journal of American Society for Microbiology*.

Harvey, W.T., Carabelli, A.M., Jackson, B. *et al.* (2021). SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape, *Nature Reviews Microbiology*, 19, pp. 409–424.

Harvey, WT., Carabelli, AM., Jackson, B., Gupta, RK., Thomson, EC., Harrison, EM., Ludden, C., Reeve, R., Rambaut, A; Consortium COVID-19 Genomics UK (COG-UK), Peacock SJ,

Robertson, DL. (2021). Variantes du SRAS-CoV-2, mutations de pointe et évation immunitaire, *Nature Reviews in Microbiology*, 19(7), pp. 409-424.

Hayes, EB. (2009). Zika virus outside Africa. *Emerging Infectious Diseases*, 15(9), pp. 1347-50. doi: 10.3201/eid1509.090442. PMID: 19788800; PMCID: PMC2819875

Haynes, M., and Rohwer, F. (2011). The Human Virome. *In Metagenomics of the Human Body*, ed. KE Nelson, pp. 63-77.

Henrot, C., Kuksin, M. (2019). The intestinal virobiota, a new component in the interactions between the microbiota and the immune system, *Medicine Science*, 35(6-7) pp. 578-580. doi: 10.1051/medsci/2019113.

Hinckley, AF., O’Leary, DR., Hayes, EB. (2007). Transmission of West Nile virus through human breast milk seems to be rare, *Pediatrics*, 119(3), pp. 666-71.

Horvath, T. (2010). Transmission du VIH de la mère à l’enfant par le lait maternel, *Cochrane*. https://www.cochrane.org/fr/CD006734/HIV_transmission-du-vih-de-la-mere-lenfant-par-le-lait-maternel

<https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/fr/decouvrez-le-projet-sur-le-microbiome-humain-en-infographie/P>

Infections pendant la grossesse qui peuvent affecter votre bébé. (2021). <https://www.nhs.uk/pregnancy/keeping-well/infections-that-may-affect-your-baby/>

International Committee on Taxonomy of Viruses. Virus Taxonomy Assignments. <http://ICTVonline.org/virusTaxInfo.asp>.

https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204512/1/WHO_ZIKV_MOC_16.5_fre.pdf

<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>

Jakobsen, RR., Humaidan, P., Jensen, J S., Kot, W P., Castro-Mejia, J L., Deng, L., Leser, T D., Nielsen, D S. (2020). Characterization of the vaginal DNA virome in health and dysbiosis, *Viruses*, 12 (10), pp. 1143; <https://doi.org/10.3390/v12101143>

Jens H. Kuhn, Yuri I, Wolf, Mart Krupovic, Yong-Zhen Zhang, Piet Maes et al. (2019). Classify viruses — the gain is worth the pain, *Nature*, 566, pp. 318-320

Jones, MS., Kapoor, A., Lukashov, VV., Simmonds, P., Hecht, F., Delwart, E. (2005). Nouveaux virus à ADN identifiés chez les patients atteints du syndrome d’infection virale aiguë, *Journal of Virology*.79 (13), pp. 8230-6. doi: 10.1128/JVI.79.13.8230-8236.2005

Krishnamurthy, SR., Wang, D. (2017). Origins and challenges of viral dark matter, *Virus Research*, 5(239). PP.136-142. doi: 10.1016/

Kritas, SK., Ronconi, G., Caraffa, A., Gallenga, CE., Ross, R., Conti, P. (2020). Les mastocytes contribuent à l'inflammation induite par le coronavirus : nouvelle stratégie anti-inflammatoire, *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*.

Kuss, SK., Best, GT., Etheredge, CA., Pruijssers, AJ., Friseront, JM., Hooper, LV., Dermody, TS., Pfeiffer, JK. (2011). Intestinal microbiota promote enteric virus replication and systemic pathogenesis, *Science*, 334(6053), pp. 249-252. doi: 10.1126/science.1211057

Lagier, J.C., Armougom, F., Millions, M., Hugon, P., Pagnier, I., Robert, C., *et al.* (2012). Microbial culturomics: paradigm shift in the human gut microbiome study, *Clinical Microbiology Infection*, 18 (2012), pp. 1185-1193.

Lazarevic, V., Whiteson, K., Gaña, N., Gizard, Y., Hernandez, D., Farinelli, L., Osteras, M., François, P., Schrenzel, J. (2012). Analysis of the salivary microbiome using culture-independent techniques, *Journal of clinical bioinformatics*, 2(4).

Liang, G., and Bushman, F. D. (2021). The human virome: assembly, composition and host interactions, *Nature Reviews Microbiology*, 19(8), pp. 514-527.

Liang, G., Zhao, C., Zhang, H. (2020). The stepwise assembly of the neonatal virome is modulated by breastfeeding, *Nature*, 581, PP.470–474. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2192-1>.

Liang, G., Zhao, C., Zhang, H., Mattei, L., Sherrill-Mix, S., Bittinger, K., Kessler, LR., Wu, GD., Baldassano, RN., DeRusso, P., Ford, E., Elovitz, MA., Kelly, MS., Patel, MZ., Mazhani, T., Gerber, JS., Kelly, A., Zemel, BS., Bushman, FD. (2020). The stepwise assembly of the neonatal virome is modulated by breastfeeding, *Nature*, 581(7809), pp. 470-474. doi: 10.1038/s41586-020-2192-1.

- Malvy, D., McElroy, AK., Clerck, H., Günther, S., van Griensven, J. (2019). Ebola virus disease, *Lancet*, 393(10174), pp. 936-948. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30777297>
- Matusali, G., Houzet, L., Satie, A. P., Mahé, D., Aubry, F., Couderc, T., Frouard, J., Bourgeau, S., Bensalah, K., Lavoué, S., Joguet, G., Bujan, L., Cabié, A., Avelar, G., Lecuit, M., Le Tortorec, A., & Dejuq-Rainsford, N. (2018). Zika virus infects human testicular tissue and germ cells. *The Journal of clinical investigation*, 128(10), 4697–4710 <https://doi.org/10.1172/JCI121735>.
- Maqsood, R., Rodgers, R., Rodriguez, C. *et al.* (2019). Transmission discordante de bactéries et de virus de la mère aux bébés à la naissance, *Microbiome*, 7(156). <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0766-7>.
- Matsuoka, K., Kanai, T. (2015). The gut microbiota and inflammatory bowel disease, *Seminars in immunopathology*, 37(1). pp. 47- 55. doi: 10.1007/s00281-014-0454-4.
- McCann, A., Ryan, FJ., Stockdale, SR., Dalmasso, M., Blake, T., Ryan, CA., Stanton, C., Mills, S., Ross, PR., Hill, C. (2018). Viromes of one-year-old infants reveal the impact of birth mode on microbiome diversity, *Peer Journal*, 6:e4694 <https://doi.org/10.7717/peerj.4694>.
- , U., Strank, C. (2012). Infections à herpèsvirus du système nerveux central chez les patients immunodéprimés, *Sage journal*.
- Musso, D., Gubler, DJ. (2016). Zika Virus, *Clinical Microbiology Reviews*, 29(3), pp. 487-524. doi: 10.1128/CMR.00072-15. PMID: 27029595; PMCID: PMC4861986.
- Nanda, AM., Thormann, K., Frunzke, J. (2015). Impact of spontaneous prophage induction on the fitness of bacterial populations and host-microbe interactions. *Journal of Bacteriology*. 197(3), pp. 410-9. doi: 10.1128/JB.02230-14

Nicole, P., Eugénie, B., Marie, P., Virginie, D. (2017). Le Réservoirs animaux du Virus de l'Hépatite E et transmissions zoonotiques, 201, pp. 657- 670.

Olivier, T. (2021). The human virome: The trillions of viruses inside your body keeping you alive. *Science focus*. <https://www.sciencefocus.com/the-human-body/the-human-virome-the-trillions-of-viruses-inside-your-body-keeping-you-alive/>

Pérez-Brocal, V., Moya, A. (2018). The analysis of the oral DNA virome reveals which viruses are widespread and rare among healthy young adults in Valencia (Spain), *PLoS ONE*, 13(2). doi: 10.1371/journal.pone.0191867.

Philippe, N., Legendre, M., Doutre, G., Couté, Y., Poirot, O., Lescot, M., Arslan, D., Selt, V., Bertaux, Z., Bruley, C., Garin, J., Jean-Michel Claverie, J-M., and Abergel, C. (2013). Pandoraviruses: Amoeba Viruses with Genomes up to 2.5 Mb Reaching That of Parasitic Eukaryotes. *Science*. 341 (6143), pp. 281-286 <https://www.thermofisher.com/dz/en/home/life-science/cell-analysis/cell-analysis-learning-center/immunology-at-work/viral-life-cycle-overview.html#references>

Popgeorgiev, N., Temmam, S., Raoult, D., Desnues, C. (2013). Describing the silent human virome with an emphasis on giant viruses, *Intervirology*, 56(6), pp, 395-412. doi: 10.1159/000354561.

Powlotsky, J M. (2002). Le virus de l'hépatite C, *Médecine / Sciences*, 18(3), pp. 303- 314. https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2002/03/medsci2002183p303/medsci2002183p303.html.

Reyes, GR., Purdy, MA, Kim, JP., Luk, KC., Young, LM., Fry, KE., Bradley, DW. (1990). Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis, *Science*, 247(4948), pp. 1335-9. doi: 10.1126/science.2107574

Rodriguez-Morales, AJ, Bonilla-Aldana, DK., Balbin-Ramo, GJ, Rabaan, AA., Sah, R., Paniz-Mondolfi, A., Pagliano, P., Esposito, S. (2020). L'histoire se répète : probable débordement zoonotique comme cause du 2019 nouvelle épidémie de coronavirus, *Le Infizioni in Medicina*, 28, pp. 3-5.

Saadi, H., Reteno, D.G., Colson, P., Aherfi, S., Minodier, S., Pagnier. I *et al.* (2013). Shan virus: a new mimivirus isolated from the stool of a Tunisian patient with pneumonia, *Intervirolgy*, 56, pp. 424–429.

Sadzot-Delvaux, C. (2006). Le virus de la varicelle et du zona : un alpha herpes virus pas vraiment comme les autres. *Virologie*, 10(3), pp. 219- 32.

https://www.jle.com/fr/revues/vir/edocs/le_virus_de_la_varicelle_et_du_zona_un_alphaherpesvirus_pas_vraiment_comme_les_autres_269882/article.phtml.

Salinas, S., *et al.* (2016). L'émergence d'une menace Zika virus, an emerging threat, *Médecine/Sciences*, 32(4), pp. 378-386.

Santiago-Rodriguez, TM., Hollister, EB. (2020). Potential applications of human viral metagenomics and reference materials: considerations for current and future viruses. *Applied Environmental Microbiology* 86 : e01794-20, [https:// doi.org/10.1128/AEM.01794-20](https://doi.org/10.1128/AEM.01794-20).

Sauvage, V., Cheval, J., Foulongne, V., Gouilh, MA., Pariente, K., Manuguerra, JC., Richardson, J., Dereure, O., Lecuit, M., Burguiere, A., Caro, V., Eloit, M. (2011). Identification of the first human gyrovirus, a virus related to chicken anemia Virus, *Journal of virology*, 85(15), pp. 7948-50.

Schowalter, RM., Pastran Turin, CG., Ochoa, TJ. (2014). The Role of Maternal Breast Milk in Preventing Infantile Diarrhea in the Developing World, *Current Tropical Medicine Reports*, 1(2), pp. 97-105. doi: 10.1007/s40475-014-0015-x.

UNICEF, ONUSIDA, OMS, UNFPA. (2005). La transmission du VIH par l'allaitement au sein, Genève : OMS, pp.37.

Van de Perre, P., Rubbo, PA., Viljoen, J., Nagot, N., Tylleskär, T., Lepage, P., Vendrell, JP., Tuailon, E. (2012). HIV-1 reservoirs in breast milk and challenges to elimination of breast-feeding transmission of HIV. *Science Translational Medicine*, 4(143).

Van den Hoogen, BG., de Jong, JC, Groen, J., Kuiken, T., de Groot, R., Fouchier, RA., Osterhaus, AD. (2001). A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nature Medicine*, 7(6). PP. 19-24. doi: 10.1038/89098

Van de Perre, PH. (2018). Infections virales transmissibles par l'allaitement maternel. *Revue Francophone des Laboratoires, Elsevier*, 2018 (503), pp.30-41

Van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, DH., Holbrook, MG., Gamble, A., Williamson, BN., Tamin, A., Harcourt, JL., Thornburg, NJ., Gerber, SI., Lloyd-Smith, JO., Wit, E., Munster, VJ. (2020). Stabilité des aérosols et de la surface du SARS-CoV-2 par rapport au SARS-CoV-1, *New England Journal of Medicine*, 382, pp.1564-1567. doi :10.1056/NEJMc2004973.

Virus Herpès Simplex. (2020). Organisation Mondiale de la santé. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>

Voyer, M., Nobre, R., Magny, J. (2001). Allaitement au sein et virus de l'hépatite C (VHC) : une mise en examen nécessaire, *Elsevier*, 8(1), pp. 66-77.

Wylie, KM., Weinstock, GM., Storch, GA. (2012). Emerging view of the human virome, *Translational Research*, 160(4), PP. 283-90. doi: 10.1016/j.trsl.2012.03.006.

Xaillé, A. (2019). Virus Zika : symptômes, transmission, diagnostic et traitement, *Femmes Santé*. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/1457161-zika-virus-symptomes-transmission-pays-traitement/>

Xiao, C., Chipman, PR., Battisti, AJ., Bowman, VD., Renesto, P., Raoult, D., Rossmann, MG. (2005). Cryo-microscopie électronique du géant Mimivirus, *Journal of Molecular Biology*, 353(3), PP. 493-6. doi : 10.1016/j.jmb.2005.08.

Pumphrey, KA., Moyer, AL., Buck, CB. (2010). Merkel cell polyomavirus and two previously unknown polyomaviruses are chronically shed from human skin, *Cell host & microbe*, 7(6), pp. 509-15.

Séjourné, E. (2021). Covide-19 et l'allaitement maternel : quelle conduite à tenir ? *Top santé*.<https://www.topsante.com/maman-et-enfant/bebe/alimentation-de-bebe/covid-19-allaitement-recommandations-639723>.

Spezia, PG., Macera, L., Mazzetti, P., Curcio, M., Biagini, C., Sciandra, I., Turriziani, O., Lai, M., Antonelli, G., Pistello, M., Maggi, F. (2020). Redondovirus DNA in human respiratory samples, *Journal of clinical Virology*, 131. 104586.

Theis, K. R., Romero, R., Winters, A D., Greenberg, M., Gomez- Lopez, N., Alhousseini, A., Maymon, E., Pacora, P., Fettweis, J M., Buck, G A., Jefferson, K., Jerome, F., Strauss, T., Erez, O., Hassan S S. (2019). Does the human placenta delivered at terms have a microbiota? Results of cultivation, quantitative real-time PCR, 16S rRNA gene sequencing, and metagenomics, *American journal of obstetrics and gynecology*, 220(3), pp. 267.e1–267.e39.

Zárate, S., Taboada, B., Yocupicio-Monroy, M., Arias, CF. (2017). Virome humain, *Archive of Medical Research*, 48(8), PP. 701-716. doi: 10.1016/j.arcmed.2018.01.005.

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : Biologie moléculaire des microorganismes

**Titre : Étude sur la composition du virome humain et l'effet du lait maternel sur
l'implantation du virobiote intestinal.**

L'être humain est bien plus que la somme de ses cellules et abrite des billions de microbes. Parmi eux, la communauté virale qui constitue son virome. Nos objectifs de recherche sont de mettre la lumière sur la composition de la flore virale humaine, sa diversité et comprendre les origines de sa colonisation.

Grâce aux techniques metagénomique et de séquençage de nouvelle génération, un nombre croissant de publications démontre la présence de communautés virales dans tous les sites corporels, particulièrement dans l'intestin, les voies respiratoires, la peau, la cavité buccale, le sang et dans les voies génito-urinaires. Cette communauté regroupe l'ensemble des virus capables d'infecter nos cellules somatiques et germinales, les rétrovirus endogènes (8% du génome humain) et les bactériophages. L'une des extraordinaires découvertes est la présence de virus géant et virophages dans le virobiote intestinal.

Le lait maternel semble jouer un rôle important dans la première colonisation virale chez le nourrisson, de même que la transmission de différents virus pathogènes pendant l'allaitement.

Malgré le développement des méthodes d'analyses génomiques, il reste encore de nombreux défis à relever pour parvenir à identifier d'autres virus « notamment la matière sombre virale » et connaître leurs interactions avec le microbiome et par conséquent le génome humain.

Mot clés : virome, virus, bactériophages, symbiose, allaitement, virophage.

Membres du jury :

Président du jury : Pr HADDI Mohamed Laid (Professeur - UFM Constantine 1)

Encadrante : Dr BOUBEKRI Karima (MCA - UFM Constantine 1)

Examinatrice : Dr ABDELAZIZ Ouided (MCB - UFM Constantine 1)

Préparée par : LAMAMRI Abir et ZEGHAD Razane

Année universitaire : 2020-2021

