



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Le virome humain

Vincent Foulongne^{a,*}

RÉSUMÉ

Le virome humain est une représentation exhaustive des virus capables d'infecter l'homme. Cette dénomination regroupe bien sûr les virus eucaryotes responsables d'infections aiguës, d'infections chroniques et d'infections latentes, qu'elles soient symptomatiques ou non, mais également les virus procaryotes en raison de leurs rôles sur les communautés bactériennes hébergées dans les flores humaines. Certains auteurs incluent également les séquences virales endogènes conservées dans le génome humain au cours de l'évolution. Les techniques récentes de séquençage profond à haut débit ont permis de mieux caractériser le virome humain. Ces approches ont permis la description de nombreux nouveaux virus et également confirmé que les différents tissus humains arborent de manière asymptomatique une diversité virale importante qui peut être assimilée à une « flore virale ». Cette nouvelle vision des virus nécessite de reconsidérer le rôle biologique des virus dans l'organisme.

Virome humain – métagénomique – séquençage haut débit.

SUMMARY

The human virome

The human virome is the collection of viruses found in human, including viruses that infect eucaryotic cells, bacteriophages and virus-derived genetic elements in host chromosomes that can influence host-genes expression. Most of the recent knowledges regarding the human virome were driven by advances in high-throughput, deep sequencing approaches. Thanks to these new technologies, many new human viruses were described with, furthermore, the evidence of the presence of a resident viral community in most human tissues. This new concept will have profound implications for understanding the biological role of viruses in the human body.

Human virome – metagenomic – high throughput sequencing.

1. Introduction

Le corps humain est colonisé par de nombreux microorganismes commensaux qui résident principalement dans les compartiments en relation avec l'environnement et forment ainsi le microbiote humain qui regroupe les flores cutanées, génitales, digestives et respiratoires. La caractérisation et la compréhension du microbiote humain et des gènes associés, on parlera alors de microbiome, sont des voies de recherches très actives [1]. Le microbiote humain est désormais reconnu comme un acteur essentiel de la santé et de la physiologie de son hôte.

Les efforts de description du microbiote humain ont surtout porté sur sa composante bactérienne, mais il apparaît de plus en plus évident que de nombreux virus appartiennent également à ce microbiote humain. La composante virale du microbiome humain introduit donc une notion plus récemment admise, celle du virome humain qui correspond à l'ensemble des virus détectés chez l'homme.

2. Le virome humain

Le virome humain, ou métagénome viral, inclut tous les virus susceptibles d'être retrouvés chez l'homme qu'il s'agisse des virus responsables d'infections aiguës, chroniques ou latentes ou encore des virus intégrés au génome humain tels les rétrovirus endogènes. Certains associent également au virome humain les virus de procaryotes. En effet les bactériophages de par leurs actions sur les populations de bactéries et sur la virulence bactérienne peuvent indirectement affecter la santé humaine [2] (*figure 1*). Les bactéries présentes dans les flores humaines ont un rôle de barrière contre d'autres agents pathogènes car elles occupent une niche écologique et apportent des bénéfices métaboliques et immunologiques à leurs hôtes. Il est donc légitime de se poser la question au sujet des virus. Si on considère les virus de procaryotes, la réponse semble assez simple car leur réplication ne dépend que de la présence de bactéries hôtes, ainsi la présence de bactériophages dans les différents viromes humains est le reflet direct des populations bactériennes du microbiome. Cela est sûrement beaucoup plus complexe à analyser pour les virus eucaryotes détectés dans les viromes humains dans la mesure où ces virus ont intrinsèquement besoin d'une cellule pour leur réplication, et que cette réplication ne passe généralement pas inaperçue aux yeux de l'immunité innée ou acquise de l'hôte.

a Pôle Biologie et pathologie

Unité de virologie

Centre hospitalier universitaire de Montpellier

Hôpital Saint-Eloi

Université de Montpellier I – INSERM U1058

34295 Montpellier cedex 5

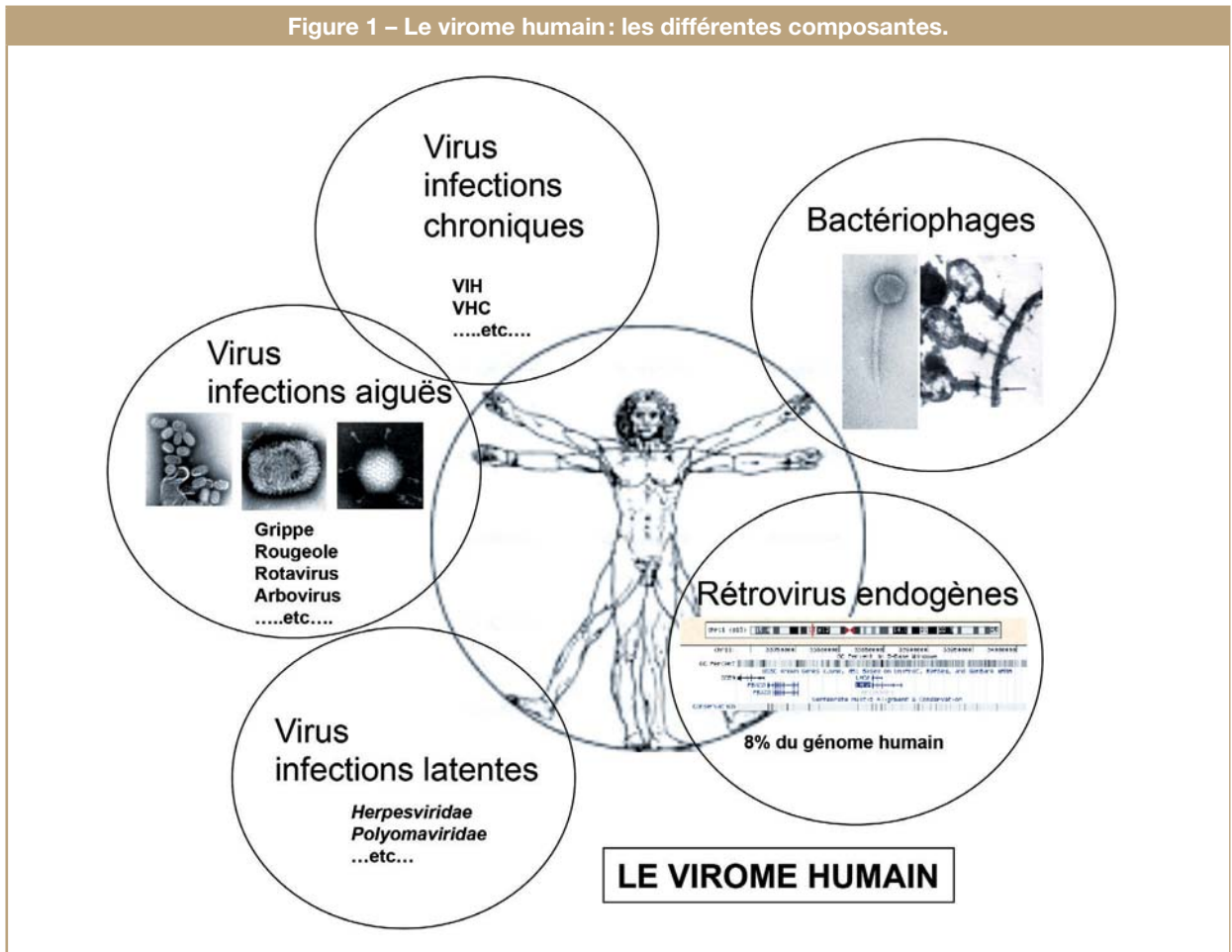
* Correspondance

v-foulongne@chu-montpellier.fr

article reçu le 1^{er} juillet, accepté le 23 septembre 2014

© 2015 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

Figure 1 – Le virome humain : les différentes composantes.



3. Les techniques d'étude du virome humain

3.1. De la culture virale à la métagénomique virale...

L'histoire de la caractérisation du virome humain recoupe celle de la virologie. Cette dernière est une succession de frustrations levées progressivement au fur et à mesure des avancées technologiques. Des temps pionniers de l'ère des virus filtrants où les virus n'étaient définis que par des caractères négatifs (des agents invisibles, non cultivables et non retenus par les filtres de céramique), en passant par les notions par exemple d'hépatites non A-non B ou encore par le laconique, « c'est probablement viral », lorsqu'un syndrome infectieux ne trouvait pas d'étiologie bactérienne, la caractérisation des virus a toujours été plus complexe que celles des autres agents infectieux. Après les progrès en culture cellulaire, en cristallographie et en microscopie électronique c'est essentiellement la biologie moléculaire qui a permis le bond le plus spectaculaire dans notre connaissance du virome humain.

La contribution de la biologie moléculaire pour la caractérisation des virus s'est dans un premier temps concentrée sur les agents pathogènes. Ainsi, l'identification du virus de l'hépatite C par hybridation d'une banque de cDNA avec du sérum de patient convalescent [3], l'identification du

virus de l'hépatite E avec le même type d'approche [4], la découverte du virus HHV8 dans le sarcome de Kaposi par hybridation soustractive entre tissus lésés et sains [5], ou encore la mise en évidence du métapneumovirus humain (hMPV) par séquençage aléatoire d'un surnageant de culture présentant un effet cytopathique suspect [6] sont autant d'exemples de découvertes majeures de nouveaux virus humains grâce à des outils moléculaires.

L'étude des virus, même avec des approches de biologie moléculaire, se heurte toutefois à certaines contraintes. La première est qu'à la différence des bactéries, il n'existe pas chez les virus de gènes consensuels et conservés comme par exemple les gènes codant pour la sous-unité 16S de l'ARN ribosomal bactérien qui sont en effet largement utilisés comme base de classification des bactéries et peuvent servir de matrice pour les études des métagénomiques bactériennes. À cette difficulté, s'ajoute le faible nombre de séquences virales référencées dans les banques de données par rapport à l'insondable diversité des génomes viraux. Une seconde contrainte est liée à la très faible taille des génomes viraux, ces derniers représentent alors une proportion minimale de l'ensemble des génomes microbiens et eucaryotes d'un prélèvement qu'il sera donc plus difficile d'identifier, un peu comme une aiguille dans une meule de foin. Les « chasseurs de virus » ont souvent réussi à surmonter ces difficultés. Ainsi, l'utilisation combinée de techniques de biologie moléculaire comme la PCR,

l'hybridation moléculaire, et le séquençage, associés à des techniques d'enrichissement viral (filtration, centrifugation sur gradient, traitement avec des DNases) a fait ses preuves comme l'illustrent par exemple les travaux de Allander *et al.* [7] et la caractérisation du bocavirus humain ou l'identification de nouveaux polyomavirus dans des prélèvements respiratoires. Ces approches présentaient toutefois encore un certain nombre de biais pour la caractérisation du virome humain. Les techniques de PCR ou d'hybridation ne permettent en effet de détecter que ce qui est déjà connu ou éventuellement très proche du déjà connu. De plus, certains virus peuvent être perdus lors des techniques d'enrichissement viral comme notamment les mégavirus [8].

Plus récemment, de nouvelles technologies comme le développement des puces à ADN [9] et surtout celui des nouvelles techniques de séquençage dites à haut débit (NGS; *next generation sequencing* ou HTS; *high throughput sequencing*) [10], ont permis d'accéder de manière rapide, sensible et surtout sans *a priori* à l'ensemble des séquences génomiques de n'importe quel écosystème. La puissance de ces approches a notamment permis de démontrer l'extraordinaire diversité de certains milieux, l'exemple pionnier célèbre reste l'exploration de la biodiversité virale d'échantillons marins [11] ou encore de l'étude métagénomique d'un échantillon de la mer de Sargasses [12].

3.2. Principe et application de la métagénomique virale

Le schéma technique commun de ces applications consiste à purifier les particules virales d'un échantillon, extraire les génomes viraux et amplifier ces génomes viraux de manière aléatoire et indépendante de cibles moléculaires connues. L'amplification aléatoire sur les plateformes de séquençage est généralement obtenue après la création de banque de cDNA issue des échantillons à partir d'amorces aléatoires et d'adaptateurs. Il existe de nombreuses plateformes de séquençage à haut débit [le système 454 (Roche), le système Illumina (Solexa) et le système IonTorrent (Applied biosystem)] qui diffèrent par les modes de détection des produits de séquençage (pyroséquençage, fluorescence, conductimétrie...), la taille (généralement de 60 à 200 paires de bases) et le nombre de séquences générées par échantillon qui peut aller de quelques centaines de milliers à plusieurs dizaines de millions. Les séquences obtenues sont identifiées par similarité (BLAST, *basic local alignment search tool*) avec celles de banques de données (GenBank, NCBI) [13]. Ces approches produisent un volume considérable de données qu'il est donc nécessaire de traiter dans des modèles bioinformatiques très complexes, l'ensemble du procédé définissant un « pipeline » pouvant être dédié à différentes applications [10, 14, 15] (figure 2).

Figure 2 – Étapes d'une étude de métagénome viral.

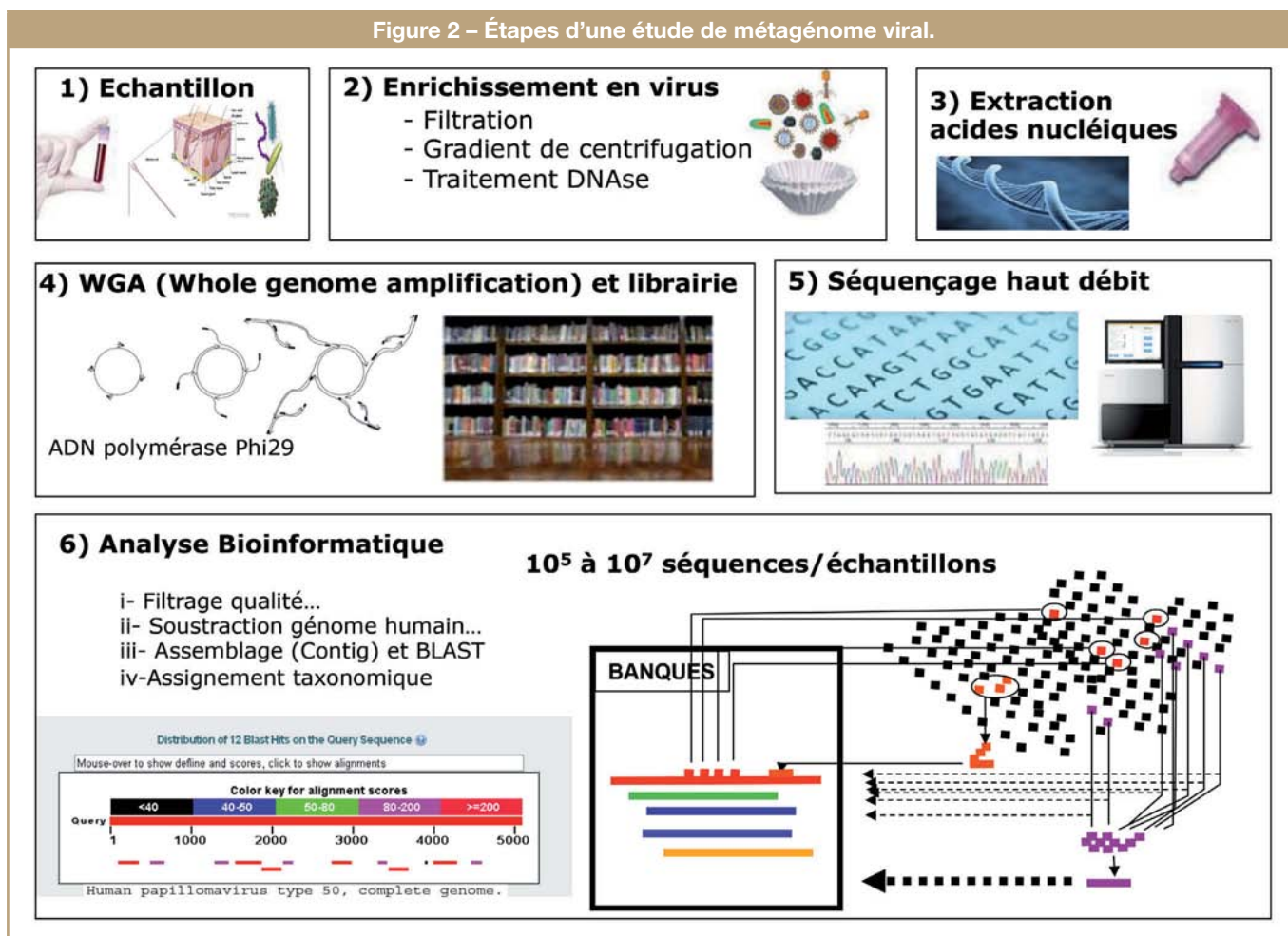


Tableau I – Représentants des différents viromes humains.

Virome	Génome	Famille virale	Exemple d'espèce
Cutané	ADN	<i>Anelloviridae</i>	TTV
		<i>Circoviridae</i>	Gyrovirus humain
		<i>Herpesviridae</i>	HHV7
		<i>Papillomaviridae</i>	β et γ papillomavirus
		<i>Parvoviridae</i>	Parvovirus B19
		<i>Polyomaviridae</i>	MCPyV
		<i>Poxviridae</i>	Vaccinia virus
Génital	ADN	<i>Adenoviridae</i>	Adénovirus humain
		<i>Anelloviridae</i>	TTV
		<i>Herpesviridae</i>	HSV2
		<i>Papillomaviridae</i>	HPV16
		<i>Polyomaviridae</i>	BK virus
Respiratoire	ADN	<i>Adenoviridae</i>	Adénovirus humain
		<i>Anelloviridae</i>	TTV
		<i>Herpesviridae</i>	HSV1
		<i>Papillomaviridae</i>	HPV11
		<i>Polyomaviridae</i>	KIPyV
		<i>Parvoviridae</i>	Bocavirus humain
	ARN	<i>Coronaviridae</i>	Coronavirus OC43
		<i>Orthomyxoviridae</i>	Grippe
		<i>Paramyxoviridae</i>	VRS
		<i>Picornaviridae</i>	Rhinovirus
		<i>Paramyxoviridae</i>	VRS
Digestif	ADN	<i>Adenoviridae</i>	Adénovirus humain
		<i>Anelloviridae</i>	TTV
		<i>Circoviridae</i>	Cyclovirus
		<i>Herpesviridae</i>	CMV
		<i>Papillomaviridae</i>	HPV6
		<i>Polyomaviridae</i>	BK virus
	ARN	<i>Caliciviridae</i>	Norovirus
		<i>Reoviridae</i>	Rotavirus
		<i>Picornaviridae</i>	Entérovirus
Systémique	ADN	<i>Adenoviridae</i>	Adénovirus humain
		<i>Anelloviridae</i>	TTV
		<i>Herpesviridae</i>	EBV
		<i>Parvoviridae</i>	Parvovirus B19
		<i>Polyomaviridae</i>	BK virus
		ARN	<i>Bornaviridae</i>
	<i>Flaviviridae</i>		GB virus c
			<i>Retroviridae</i>

Une description exhaustive peut être trouvée dans la référence [8].

De nombreux « pipelines » ont ainsi été générés pour des applications diverses dans le domaine de la virologie incluant des études d'écologie microbienne, la caractérisation de nouveaux virus, ou encore l'exploration de la pathogenèse virale [16]. Le nombre de publications scientifiques décrivant ce type d'application dans le domaine de la virologie est en croissance exponentielle depuis les 5 dernières années.

4. Virome, pathologies et stratégies de détection de nouveaux virus

De nombreuses études de métagénomique virale se sont intéressées à des situations pathologiques chez l'homme, et ont donc été conduites sur des échantillons provenant de patients présentant des diarrhées [17, 18], des pneumopathies [19], des fièvres inexpliquées [20] ou encore des pathologies tumorales [21, 22]. Ainsi en 2008, l'équipe de Chang et Moore (une équipe de « chasseurs de virus » s'étant déjà illustrée par la découverte du HHV8) a eu l'idée d'appliquer ces approches de séquençage et criblage à haut débit sur des lésions de carcinome à cellules de Merkel, une tumeur cutanée neuroendocrine, et de comparer les résultats obtenus avec la peau saine des patients. Ils ont ainsi pu identifier, parmi plusieurs centaines de milliers de séquences, des transcrits issus du tissu tumoral qui codent pour une protéine similaire à l'antigène T des polyomavirus conduisant alors à l'identification du premier polyomavirus oncogène humain, le polyomavirus des cellules de Merkel (MCPyV) [21]. Ces dernières années de nombreux nouveaux virus eucaryotes ont ainsi été découverts et caractérisés par ces approches de séquençage à haut débit, avec des virus appartenant à des familles ou genres très différents comme des *Arenavirus* [23], des *Astrovirus* [24, 25], des *Picornaviridae* [26, 27] ou encore des *Polyomaviridae* [28, 29], ou *Circoviridae* [30].

Une des caractéristiques de l'ensemble de ces approches appliquées à des prélèvements très variés est la mise en évidence de très nombreuses séquences virales jusqu'alors inconnues, confirmant que notre connaissance du monde viral était et est encore probablement largement sous-estimée. À n'en pas douter, de nombreux nouveaux virus sont à découvrir et les approches métagénomiques sont des outils puissants pour y parvenir. La liste des nouveaux virus détectés chez l'homme s'allonge donc de façon spectaculaire. Toutefois, à ce jour, à l'exception du MCPyV et son implication dans le carcinome de Merkel, aucun de ces nouveaux virus humains caractérisés avec ces approches n'a pu être assurément relié à la pathologie dans laquelle il avait préalablement été identifié. Le travail sur l'imputabilité de ces nouveaux virus en pathologie reste entièrement à défricher, et si les postulats de Koch appliqués dans leurs actualisations moléculaires [31] ne permettent pas de relier ces nouveaux virus à des pathologies humaines, cela illustre probablement que de nombreux virus peuvent résider dans les environnements humains de manière asymptomatique. Ces approches de métagénomiques virales ont donc permis de conforter la notion nouvelle de « flore virale ».

5. Vers la notion de flore virale

La plupart des études de métagénomique virale ont clairement mis en évidence une extraordinaire diversité, complexité et variabilité du virome humain chez la plupart des individus en particulier dans les tissus barrières avec l'environnement (tube digestif, arbre respiratoire et peau) mais également dans une moindre mesure dans le compartiment systémique [2] (*tableau 1*).

Le portage et la sécrétion asymptomatique de virus entérique étaient déjà décrits notamment dans des populations pédiatriques. Plus récemment, des études de métagénomique sur les selles d'individus sains ont permis de confirmer que de nombreux virus incluant des adénovirus, des anellovirus, des picornavirus, des parvovirus, des circovirus [32, 33] faisaient partie du virome humain naturel. La plupart de ces virus étant en effet capable de se maintenir sous forme d'une infection persistante asymptomatique. Aux côtés de ces virus humains qui semblent donc parfaitement adaptés à leur hôte, on retrouve également dans la flore virale digestive de nombreux bactériophages qui sont bien sûr le reflet de la flore résidente bactérienne, mais également et de façon plus surprenante de nombreux virus animaux et également des virus de plantes. L'hypothèse la plus vraisemblable est que la présence de ces virus s'explique par la consommation d'aliments potentiellement contaminés par ces virus [34, 35]. Ainsi par exemple dans la famille des *Circoviridae*, il existe des représentants dans au moins deux genres, les gyrovirus et les cyclovirus, qui ont pu être détectés aussi bien chez l'homme que chez les animaux [36]. Ces virus sont-ils capables de se maintenir chez l'homme ? Ont-ils un potentiel zoonotique ? Des recombinaisons sont-elles possibles entre ces virus ? Voilà autant de questions que posent ces découvertes.

La peau est une barrière protectrice contre les agressions extérieures. Au-delà de la protection physique assurée par la continuité de la couche cornée de l'épiderme, la peau est également colonisée par une flore micro-organique complexe (microbiote cutané) principalement constituée de bactéries commensales et symbiotiques. Il y a de plus en plus d'évidence que la peau humaine saine héberge également de nombreux virus. Cette notion a notamment été bien établie avec les papillomavirus humains (HPV) cutanés (*Betapapillomavirus* et *Gammapapillomavirus*) qui sont présents sur la peau saine de la plupart des individus et dont la nature commensale est actuellement admise [37]. Depuis lors, de nombreuses études ont montré que cette propriété des papillomavirus semblait partagée par d'autres virus, notamment par des polyomavirus humains (HPyV) [38-40] qui ont également un tropisme cutané parmi lesquels on retrouve le MCPyV mais également les polyomavirus 6 (HPyV6), 7 (HPyV7) et 9 (HPyV9) [28, 41]. De nombreux représentants des *Circoviridae* sont également présents à la surface de la peau. Toutefois, dans ce cas, la présence sur la peau humaine de gyrovirus et cyclovirus déjà décrit dans les selles humaines et animales, pourrait s'expliquer par une contamination environnementale.

Une flore virale complexe semble également être associée aussi bien à la cavité orale qu'à l'arbre respiratoire. Que cela soit par des approches PCR ou par séquençage haut débit, des études ont montré que la cavité buccale héberge

une communauté de virus dont la plupart appartiennent ou sont proches des *Herpesviridae* [42, 43]. De la même façon on retrouve fréquemment chez des enfants en excellente santé des séquences virales dans les sécrétions respiratoires témoins de la présence de virus appartenant aux genres adénovirus, picornavirus et coronavirus [44, 45]. Dans le compartiment sanguin d'individus sains, la probabilité de détecter un agent viral est faible, à l'exception notable des anellovirus (TTVs), qui sont détectés en situation virémique mais non pathogène chez la plupart des individus [46]. On admet en effet que la détection d'une virémie est souvent associée à la phase aiguë d'une infection ou à la réactivation d'une infection virale latente suite à une diminution de l'immunité, comme cela est particulièrement bien décrit avec les différents herpesvirus humains. De plus en plus d'études commencent d'ailleurs à démontrer que l'immunité contrôle et sculpte véritablement la composition du virome humain [47, 48].

Le virome humain inclut donc ces flores virales commensales bousculant ainsi le dogme selon lequel les virus sont nécessairement pathogènes. Les virus au même titre que les autres microorganismes peuvent donc être saprophytes et mutualistes. Une des conséquences de cette évolution de concept sera que, au même titre que pour les bactéries, l'exploration étiologique de situations infectieuses pathologiques devra nécessairement prendre en compte cette notion de virome [49].

6. Variations du virome humain

L'étude des variations du microbiote bactérien a montré que celui-ci était influencé par de nombreux facteurs avec de plus de très nombreuses variations interindividuelles. Ainsi, l'environnement, les conditions d'hygiène, certaines pathologies associées entraînent des variations dans la nature et la composition du microbiote. Un des facteurs les plus déterminants semble être bien évidemment l'état immunitaire de l'hôte. L'homéostasie du microbiote humain est contrôlée par le système immunitaire [50]. Il est de même fort probable que la composition et l'homéostasie du virome humain soient également affectées dans de nombreuses pathologies, comme cela a été démontré lors de l'infection par le VIH [51] et influencées par le statut immunitaire de l'individu [52]. Une étude récente a montré également que l'infection des primates par des virus SIV, qui provoquent chez certaines espèces de singes un syndrome équivalent à celui du sida chez l'homme, affectait de manière significative le virome intestinal des singes en augmentant le nombre de virus entériques conduisant alors à des lésions digestives [53]. Chez l'homme, la persistance et l'excrétion prolongée de virus respiratoires lors de la mucoviscidose sont vraisemblablement liés à un moindre contrôle par le système immunitaire [19]. Une étude récente suggère également une diversité plus importante du virome cutané chez les individus immunodéprimés [41]. Enfin, nombreux sont les virus qui infectent l'homme de manière chronique ou latente et font de fait partie du virome de certains individus. Parmi ces virus, on retrouve les virus de la famille des *Papillomaviridae*, des *Herpesviridae* ou encore des *Polyomaviridae*. Leur réactivation, bien décrite lors de situation d'immunosuppression, illustre parfaitement la manière dont l'immunité contrôle le virome humain.

7. Rôle du virome humain

Les virus qui font partie du virome humain sont donc capables de persister chez leur hôte. Ils sont ainsi en équilibre, tolérés et contrôlés par l'immunité, l'absence de manifestation clinique traduisant une adaptation ultime. Si la nature commensale de ce virome peut être facilement acceptée, savoir dans quelle mesure on peut parler de relation symbiotique reste une question particulièrement fascinante. Ainsi la question du rôle éventuel de ce virome humain rejoint donc celle de l'avantage sélectif pour l'hôte d'héberger tel ou tel virus.

Parmi ces avantages, certains sont liés à l'implication directe de virus dans des processus physiologiques. L'illustration la plus spectaculaire correspond à l'intégration et la conservation dans le génome humain lors de l'évolution, de séquences rétrovirales « fossiles » dont certaines ont été démontrées comme indispensables par exemple à la placentation [54]. Les papillomavirus sont des virus résidents sur la peau de la plupart des individus, leur réplication silencieuse sur la peau accompagne la différenciation des kératinocytes, et il a été proposé que l'infection chronique par les papillomavirus participe lors des processus de cicatrisation à l'induction de la prolifération des kératinocytes. Il est également possible que les virus présents dans ces microbiotes puissent interagir entre eux. Il est ainsi par exemple troublant de retrouver sur la peau mais également dans les selles des Polyomavirus, qui ont tous un potentiel oncogène cohabitant avec des Gyrovirus qui portent au contraire des fonctions pro-apoptotiques [30, 49]. La protection de l'hôte contre l'infection par des agents pathogènes est un des rôles les mieux connus attribué aux bactéries des flores commensales, il peut être légitime d'essayer de faire un rapprochement avec les flores virales. En effet, certaines infections virales procurent un bénéfice à l'hôte infecté vis-à-vis d'autres infections ; cela a été démontré avec des infections latentes à herpesvirus murins chez la souris qui en stimulant l'immunité protègent la souris contre de nombreuses autres infections [55]. Un autre exemple est l'infection assez commune avec un *Flaviviridae* dénommé le GB virus type C (GBV-C) ou virus de l'hépatite G, qui confère un bénéfice en termes d'évolution clinique aux patients co-infectés par le VIH [56]. Les bactéries commensales sont capables de stimuler l'immunité permettant d'obtenir une immunité croisée qui protège contre des infections à agents pathogènes [57]. Les nombreux représentants de virus eucaryotes dans les tissus cutanéomuqueux jouent probablement un rôle similaire en entretenant et en stimulant une veille immune constante. À ce jour toutefois, il est trop tôt pour savoir

si cette stimulation continue de l'immunité vraisemblablement favorable à l'hôte, ne peut pas également, sous certains aspects et certaines conditions, faire le lit de pathologies auto-immunes ou encore mettre en place une altération de l'immunité.

Les virus sont des véhicules universels de matériel génétique. Ce rôle est notamment illustré avec les bactériophages qui permettent aux bactéries des échanges génétiques avec les conséquences que l'on connaît sur l'adaptabilité des bactéries. Certains auteurs étendent cette notion à tous les virus proposant ainsi un rôle de communication génétique entre les domaines du vivant pour le virome humain [58, 59]. De plus, l'infection d'une cellule par un virus entraîne généralement des modifications transcriptionnelles et des profils d'expressions protéiques qui peuvent être modifiés. Si l'on replace cette notion dans le contexte du virome humain, un nouveau concept très séduisant peut être proposé. Le virome humain serait donc un élément déterminant de ce que certains qualifient d'état « transcriptionnel » normal avec donc une influence du virome sur le phénotype et la physiologie des tissus [59].

8. Conclusion

Les avancées récentes en termes de métagénomique virale ont permis l'identification de très nombreux nouveaux virus en montrant également que les virus sont une composante importante des communautés microbiennes hébergées par les tissus humains sains. De plus en plus d'évidences suggèrent que les interactions entre les virus résidents et l'immunité de l'hôte sont aussi intriquées et évoluées que celles impliquant le microbiote bactérien. Les mécanismes qui autorisent des virus à établir ainsi une infection persistante asymptomatique sont encore mal connus.

Cette composante virale nécessite d'être toutefois mieux étudiée notamment dans son homéostasie, son acquisition et son évolution au cours du temps ou au cours de différentes pathologies humaines. De la même façon une meilleure compréhension de son interaction avec les cellules et l'immunité de l'hôte permettra vraisemblablement de mieux prendre en charge certaines pathologies ou encore les situations d'immunosuppressions dans lesquelles ces équilibres sont perturbés. Enfin, les virus sont également des réservoirs et des véhicules de gènes, laissant suggérer que le virome humain ait vraisemblablement joué un rôle central dans l'adaptation et l'évolution humaine [59].

Déclaration d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project. *Nature* 2007;449:804-10.
- [2] Wylie KM, Weinstock GM, Storch GA. Emerging view of the human virome. *Transl Res* 2012;160:283-90.
- [3] Choo QL, Kuo G, Weiner AL, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-62.

- [4] Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A non-B hepatitis. *Science* 1990;247:1335-9.
- [5] Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994;266:1865-9.
- [6] Van Den Hoogen BG, De Jong JC, Groen J, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001;7:719-24.

- [7] Allander T, Tammi MT, Eriksson M, et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:12891-6.
- [8] Popgeorgiev N, Temmam S, Raoult D, et al. Describing the silent human virome with an emphasis on giant viruses. *Intervirology* 2013;56:395-412.
- [9] Wang D, Coscoy L, Zylberberg M, et al. Microarray-based detection and genotyping of viral pathogens. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;99:15687-92.
- [10] Cheval J, Sauvage V, Frangeul L, et al. Evaluation of high throughput sequencing for identifying known and unknown viruses in biological samples. *J Clin Microbiol* 2011;49:3268-75.
- [11] Breitbart M, Salamon P, Andresen B, et al. Genomic analysis of uncultured marine viral communities. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:14250-5.
- [12] Venter JC, Remington K, Heidelberg JF, et al. Environmental genome shotgun sequencing of the Sargassa Sea. *Science* 2004;304:66-74.
- [13] Altschul SF, Gish W, Miller W, et al. Basic local alignment search tool. *J Mol Biol* 1990;214:403-10.
- [14] Delwart E. A road map to the human virome. *PLoS Pathogen* 2013;9:e1003146.
- [15] Thurber RV, Haynes M, Breitbart M, et al. Laboratory procedures to generate viral metagenomes. *Nat Protoc* 2009;4:470-83.
- [16] Bernardo P, Albina E, Eloït M, et al. Métagénomique virale et pathologie : une histoire récente. *Med Sci* 2013;29:501-8.
- [17] Finkbeiner SR, Allred AF, Tarr PL, et al. Metagenomic analysis of humandiarrhea: viral detection and discovery. *PLoS Pathog* 2008;4:e1000011.
- [18] Victoria JG, Kapoor A, Li L, et al. Metagenomic analysis of viruses in stool samples from children with acute flaccid paralysis. *J Virol* 2009;83:4642-51.
- [19] Willner D, Furlan M, Haynes M, et al. Metagenomic analysis of respiratory tract DNA viral communities in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis individuals. *PLoS One* 2009;4:e7370.
- [20] Wylie KM, Mihindukulasuriya KA, Sodergren E, et al. Sequence analysis of the human virome in febrile and afebrile children. *PLoS One* 2012;7:e27735.
- [21] Feng H, Shuda M, Chang Y, et al. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008;319:1096-100.
- [22] Dereure O, Cheval J, Du Thanh A, et al. No evidence for viral sequences in mycosis fungoides and Sézary syndrome skin lesions: a high throughput sequencing approach. *J Invest Dermatol* 2013;133:853-5.
- [23] Palacios G, Druce J, Du L, et al. A new arenavirus in a cluster of fatal transplant-associated diseases. *N Engl J Med* 2008;358:991-8.
- [24] Finkbeiner SR, Le BM, Hottitz LR, et al. Detection of newly described astrovirus MLB1 in stool samples from children. *Emerg Inf Dis* 2009;15:441-4.
- [25] Kapoor A, Li L, Victoria J, et al. Multiple novel astrovirus species in human stool. *J Gen Virol* 2009;90:2965-72.
- [26] McErlean P, Shackelton LA, Lambert SB, et al. Characterisation of a newly identified human rhinovirus, HRV-QPM, discovered in infants with bronchiolitis. *J Clin Virol* 2007;39:67-75.
- [27] Sauvage V, Le Gouil M, Cheval J, et al. A member of a new picornaviridae genus is shed in pig feces. *Int J Infect Dis* 2012;16:e456.
- [28] Sauvage V, Foulongne V, Cheval J, et al. Human polyomavirus related to African green monkey lymphotropic polyomavirus. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1364-70.
- [29] Allander T, Andreasson K, Gupta S, et al. Identification of a third Polyomavirus. *J Virol* 2007;81:4130-6.
- [30] Sauvage V, Cheval J, Foulongne V, et al. Identification of the first human gyrovirus, a virus related to chicken anemia virus. *J Virol* 2011;85:7948-50.
- [31] Fredericks DN, Relman DA. Sequence-based identification of microbial pathogens: a reconsideration of Koch's postulates. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:18-33.
- [32] Reyes A, Heynes M, Hanson N, et al. Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature* 2010;466:334-8.
- [33] Minot S, Sinha R, Chen J. The human gut virome: inter-individual variation and dynamic response to diet. *Genome Res* 2011;21:1616-25.
- [34] Chu DK, Poon LL, Chiu SS, et al. Characterization of a novel gyrovirus in human stool and chicken meat. *J Clin Virol* 2012;55:209-13.
- [35] Zhang T, Breitbart M, Lee WH, et al. RNA viral community in human feces: prevalence of plant pathogenic viruses. *PLoS Biol* 2006;4:e3.
- [36] Delwart E, Li L. Rapidly expanding genetic diversity and host range of the Circoviridae viral family and other rep encoding small circular ssDNA genomes. *Virus Res* 2012;164:114-21.
- [37] Antonsson A, Forslund O, Ekberg H, et al. The ubiquity and impressive genomic diversity of human skin papillomaviruses suggest a commensal nature of these viruses. *J Virol* 2007;74:11636-41.
- [38] Foulongne V, Kluger N, Dereure O, et al. Merkel cell polyomavirus in cutaneous swabs. *Emerg Infect Dis* 2010;16:685-7.
- [39] Schowalter RM, Pastrana DV, Pumphrey KA, et al. Merkel cell polyomavirus and two previously unknown polyomaviruses are chronically shed from human skin. *Cell Host Microbe* 2010;7:509-15.
- [40] Wieland U, Mauch C, Kreuter A, et al. Merkel cell polyomavirus DNA in persons without Merkel cell carcinoma. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1496-8.
- [41] Foulongne V, Sauvage V, Herbert C, et al. Human skin microbiota: high diversity of DNA viruses identified on the human skin by high throughput sequencing. *PLoS One* 2012;7:e38499.
- [42] Miller CS, Avdiushko SA, Kryscio RJ, et al. Effect of prophylactic valacyclovir on the presence of human Herpesvirus DNA in saliva of healthy individual after dental treatment. *J Clin Microbiol* 2005;43:2173-80.
- [43] Lazarevic V, Whiteson K, Gaïa N, et al. Analysis of the salivary microbiome using culture-independent techniques. *J Clin Bioinforma* 2012;2:4.
- [44] Bogaert D, Keijer B, Huse S, et al. Variability and diversity of nasopharyngeal microbiota in children: a metagenomic analysis. *PLoS One* 2011;6:e17035.
- [45] Nokso-Koivisto J, Kinnari TJ, Lindahi P, et al. Human picornavirus and coronavirus RNA in nasopharynx of children without concurrent respiratory symptoms. *J Med Virol* 2002;66:417-20.
- [46] Biagini P. Human circoviruses. *Vet Microbiol* 2004;98:95-101.
- [47] Moen EM, Sagedal S, Bjoro K, et al. Effect of immune modulation on TT virus (TTV) and TTV-like-mini Virus (TLMV) viremia. *J Med Virol* 2003;70:177-82.
- [48] De Vlaminck I, Khush KK, Strehl C, et al. Temporal response of the human virome to immunosuppression and antiviral therapy. *Cell* 2013;155:1178-87.
- [49] Lecuit M, Eloït M. The human virome: new tools and concepts. *Trends Microbiol* 2013;21:510-5.
- [50] Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science* 2010;330:1768-73.
- [51] Li L, Deng X, Linsuwanon P, et al. AIDS alters the commensal plasma virome. *J Virol* 2013;85:9909-17.
- [52] Duerkop BA, Hooper LV. Resident viruses and their interactions with the immune system. *Nat Immunol* 2013;14:654-9.
- [53] Handley SA, Thackray LB, Zhao G, et al. Pathogenic simian immunodeficiency virus infection is associated with the expansion of the enteric virome. *Cell* 2012;151:253-66.
- [54] Mi S, Lee X, Li X, et al. Syncytin is a captive retroviral envelope protein involved in human placental morphogenesis. *Nature* 2000;17:785-9.
- [55] Barton ES, White DW, Cathelyn JS, et al. Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection. *Nature* 2007;447:326-9.
- [56] Stapleton JT, Xiang J, Williams CF. HIV and GB virus C co-infection. *Lancet Infect Dis* 2006;6:187-8.
- [57] Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, et al. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005;122:107-18.
- [58] Roossinck MJ. The good viruses: mutualistic symbiosis. *Nat Rev Microbiol* 2011;9:99-108.
- [59] Virgin HW. The virome in Mammalian physiology and disease. *Cell* 2014;157:142-50.