



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 BOCAVIRUS HUMAIN (HBoV) : UN NOUVEAU PATHOGENE RESPIRATOIRE ?

Vincent Foulongne ^{a,*}, Michel Segondy ^a

Résumé

Un nouveau virus a été très récemment identifié par biologie moléculaire dans des prélèvements respiratoires chez de jeunes enfants. Ce virus est un nouveau représentant de la famille des *Parvoviridae* et a été classé dans le genre *Bocavirus* aux côtés du parvovirus bovin (BPV) et du virus minute canin (MCV). Quelques études ont depuis été conduites sur ce virus qui est désormais appelé le bocavirus humain (HboV). Les premières conclusions sur l'épidémiologie de ce nouveau virus révèlent une prévalence assez importante, comprise entre 3 à 10 % des infections respiratoires de l'enfant, une association fréquente avec d'autres virus respiratoires, une répartition mondiale et l'absence de réelle distribution saisonnière. Un seul type viral semble circuler dans la population cible qui apparaît être essentiellement les jeunes enfants. Les données cliniques disponibles ne permettent pas la mise en évidence de spécificité par rapport aux autres viroses respiratoires. A ce jour, les liens de causalité entre la présence de ce nouveau virus découvert par génie moléculaire et une pathologie respiratoire sont loin d'être établis. Le rôle exact du HBoV en pathologie humaine reste donc à confirmer.

Bocavirus humain – HboV – *Parvoviridae* 6 – infection respiratoire.

Summary: Human bocavirus (HboV): a new respiratory pathogen?

A new virus has been recently identified by molecular biology technics in respiratory samples collected from young children with respiratory disease. This virus is a new member of the Parvoviridae family and has been classified in the Bocavirus genus. This virus named human bocavirus (HboV) is genetically related to the bovine parvovirus and the canine minus virus that belong to the

Bocavirus genus. Recent studies conducted in different countries showed that this virus is found in 3 to 10 % of children with respiratory disease worldwide with no real seasonal distribution and that it is frequently associated with other respiratory pathogens. Genetic analysis indicated that this virus probably includes only one type. The clinical signs are not different from those caused by other respiratory viruses. The exact role played by this virus in human diseases needs to be further investigated.

Human bocavirus – HboV – *Parvoviridae* – respiratory tract infection.

1. Introduction

Les infections virales aiguës du tractus respiratoire représentent une des premières causes de morbidité à l'échelle mondiale. Si ces infections sont souvent sans conséquences délétères majeures pour les sujets sains, elles génèrent un coût important en termes de prise en charge mais également en termes de perte de productivité. Néanmoins, certaines populations sont particulièrement sensibles à ces infections virales comme les très jeunes enfants, les vieillards et les patients immunodéprimés.

Les agents étiologiques les plus fréquemment retrouvés sont le virus respiratoire syncytial (VRS) et les virus influenzae (grippe A et B), mais également les adénovirus, les virus parainfluenzae (PIV1-3), les rhinovirus et les coronavirus humains [11]. Toutefois en dépit de réels progrès dans les tests diagnostiques, une proportion importante, estimée entre 12 et 40 % d'infections respiratoires, ne peut être reliée à aucun agent pathogène connu [10]. Ces dernières années, de nouveaux virus à tropisme respiratoire ont été décrits grâce notamment aux performances des approches moléculaires. En 2001, un nouveau *Pneumovirus* proche du VRS, le metapneumovirus humain (HMPV) a été isolé pour la première fois par une équipe hollandaise [15]. La liste déjà longue s'est encore étoffée par la caractérisation en 2004 et 2005 de deux nouveaux coronavirus humains (HCoV), le HCoV-NL63 et le HCoV-HKU1, identifiés respectivement en Hollande [6] et à Hong Kong [17]. Aux côtés de ces « anciens » virus découverts par de « nouvelles » techniques, il faut également signaler la menace permanente d'émergence de nouveaux virus respiratoires pathogènes pour l'homme, à partir de souches animales comme en témoignent les épisodes récents liés aux virus influenza aviaires ou au coronavirus (SARS-CoV) responsable du syndrome respiratoire aigu sévère

^a Laboratoire de virologie
Centre hospitalier universitaire – Hôpital Saint-Eloi
80, av. A. Fliche
34295 Montpellier cedex

* Correspondance
v-foulongne@chu-montpellier.fr

article reçu le 7 septembre, accepté le 5 octobre 2006.

© 2006 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

(SRAS). Enfin, encore plus récemment, une équipe suédoise, a mis en évidence un nouveau virus respiratoire grâce à une approche moléculaire originale. Les analyses de séquence ainsi que l'organisation génomique de ce nouveau virus révèlent une proximité phylogénétique avec deux virus animaux : le parvovirus bovin (BPV) et le virus minute canin (MVC). Ces virus sont des membres du genre *Bocavirus* de la sous-famille des *Parvovirinae*, famille des *Parvoviridae*. Les auteurs ont donc proposé le nom de bocavirus humain (HBoV) [1].

HBoV a été isolé pour la première fois dans des prélèvements respiratoires d'enfants présentant des infections respiratoires basses suggérant que ce nouveau virus soit l'agent étiologique de ces pathologies.

2. Aspects virologiques

Étymologiquement, le terme parvovirus évoque des virus de petites tailles. Les *Parvoviridae* sont en effet des virus à ADN non enveloppés parmi les plus petits caractérisés. Ils présentent un génome constitué d'un ADN simple brin d'environ 5 Kb. La famille des *Parvoviridae* regroupe deux sous-familles, les *Densovirinae* dont les représentants infectent essentiellement les arthropodes et les *Parvovirinae* qui infectent les mammifères et certains oiseaux. La sous-famille des *Parvovirinae* est elle-même subdivisée en de nombreux genres. Le genre *Parvovirus* comprend de nombreuses espèces pathogènes chez les animaux notamment les porcs, les carnivores domestiques mais également certains rongeurs et palmipèdes (parvovirus porcin, virus de la panleucopénie féline, parvovirus canin 1 et 2, parvovirus du canard, virus entérique du vison...) (figure 1). Le genre *Erythrovirus* comprend des espèces qui ont un tropisme pour les lignées érythrocytaires tel le parvovirus B19 qui infecte l'homme. Le genre *Dependovirus* regroupe essentiellement les *adeno-associated virus* (AAV) qui sont des virus défectifs. Enfin, le genre *Bocavirus* qui ne comptait jusqu'à présent que deux représentants avec le virus minute canin (MVC) et le parvovirus bovin (BPV).

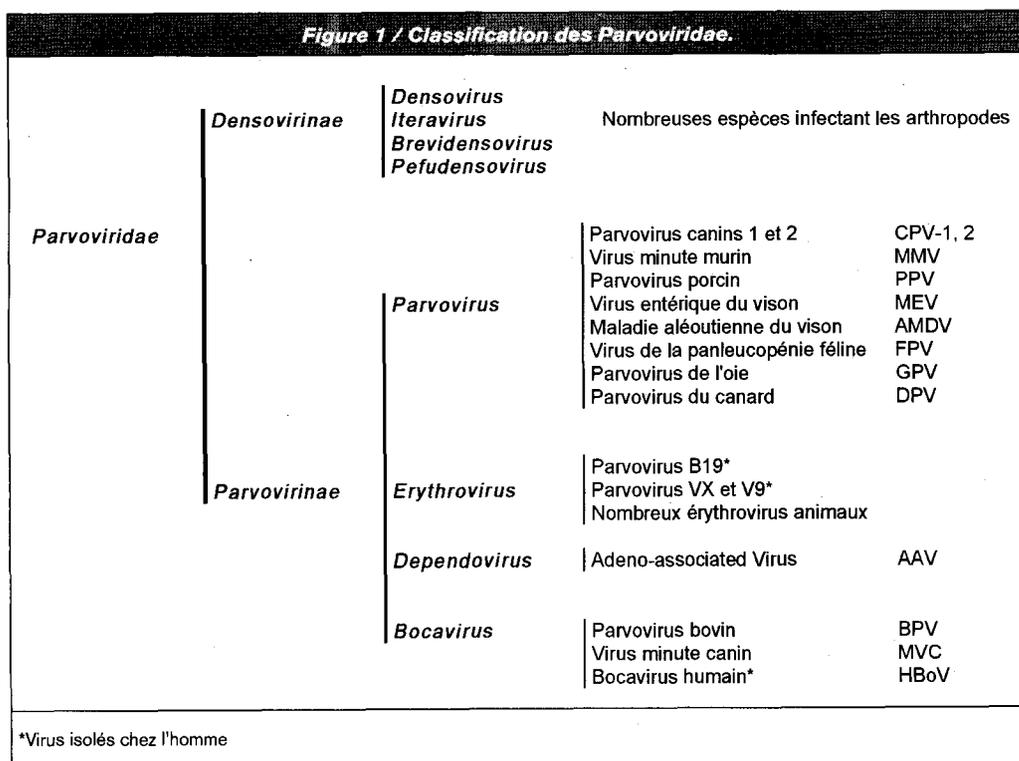
L'organisation génomique de ces virus comprend des séquences codant pour des protéines non structurales en 5' du génome (gènes *NS*, *NP*...) et une succession de cadres ouverts de lecture chevauchants en 3' qui codent pour 2 à 3 protéines de capsid (gènes *VP1*, *VP2* et *VP3*). Ces protéines de capsides s'organisent en une capsid icosaédrique.

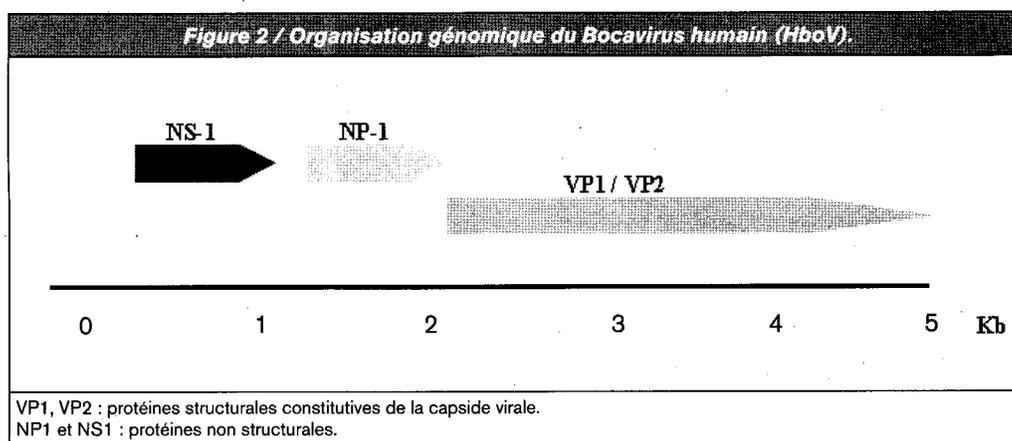
Le génome du HBoV possède un gène codant pour des protéines non structurales *NS1* et deux gènes codant pour les protéines de capsid *VP1* et *VP2*. Il existe un troisième cadre ouvert de lecture dénommé *NP1*, dont la fonction est inconnue (figure 2). La capsid est constituée des deux protéines *VP1* et *VP2* dans des proportions différentes, la protéine *VP2* étant la protéine majeure de la capsid des *Parvoviridae*.

La majorité des virus respiratoires sont des virus à ARN pour lesquels on observe généralement une hétérogénéité génétique assez importante. Celle-ci est illustrée avec la grande variabilité des virus influenza, les différents génotypes de VRS, ou encore les groupes et sous-groupes de metapneumovirus humain [7]. Chez le virus HBoV, virus à ADN, les séquences actuellement disponibles ont au contraire une grande homogénéité parmi les souches isolées dans les différents pays, les séquences déposées dans GenBank lors de nos études [8, 9] ne montrent que des variations mineures, et cela aussi bien dans les gènes codant pour la protéine de capsid *VP2* que dans le gène codant pour la protéine *NP1*. Il semble donc qu'il ne circule actuellement dans la population qu'un seul type de HBoV.

3. Aspects épidémiologiques

Dans l'étude initiale suédoise, le HBoV fut détecté dans une proportion de 3,1 % des prélèvements respiratoires d'enfants ayant une infection respiratoire basse. Dans cette étude, deux cas de co-infections avec le VRS et un cas avec un adénovirus ont été mis en évidence [1]. Peu de temps après, une équipe australienne rapporta une prévalence de 5,6 % chez des enfants de moins de 3 ans, faisant ainsi





du HBoV la seconde étiologie dans cette étude, après le VRS et avant le metapneumovirus ou le coronavirus HCoV-OC43. Notons ici également que dans cette étude, le HBoV fut détecté dans plus de la moitié des cas, en situation de co-infection impliquant en particulier le VRS mais également HPPV et les adénovirus [2, 13]. Dans une étude japonaise publiée en mars 2006, la prévalence du HBoV est de 5,7 % [12]. Dans notre expérience, nous avons détecté les séquences du HBoV dans 4,4 % des prélèvements issus d'une population d'enfant de moins de 5 ans [9]. De façon contemporaine à notre étude, une équipe canadienne rapporte une prévalence de 1,5 % dans une population générale mais qui s'élève à 3,1 % lorsque l'on considère uniquement les enfants de moins de 5 ans [4]. Aux Etats-Unis, le HBoV fut détecté dans 5,6 % des prélèvements testés, avec 11 % de co-infection et dans cette étude la médiane d'âge des patients infectés par la HBoV était inférieure à 12 mois [3]. Des prévalences encore plus fortes ont été décrites, 8 % dans une étude sud-coréenne, 10,3 % dans une étude

allemande et 11 % dans une étude en Afrique du Sud [5, 14, 16]. Dans ces trois études, le diagnostic fut réalisé chez des jeunes enfants chez lesquels un second virus fut simultanément détecté dans respectivement 37 %, 39,1 % et 37 % des cas. Les résultats de ces études sont résumés dans le *tableau 1*.

En résumé, la prévalence du HBoV chez les enfants présentant une infection respiratoire se situe dans une fourchette de 3 à 10 %, avec une fréquence importante de co-infections. La distribution du virus apparaît largement cosmopolite puisqu'il a désormais été détecté sur tous les continents. La plupart des études publiées à ce jour confirment également ce que nous avons constaté en termes de répartition saisonnière : le virus peut être détecté sur l'ensemble de l'année sans réel pic épidémique avec toutefois un isolement plus fréquent les mois d'hiver. HBoV présenterait une épidémiologie saisonnière très différente des autres virus respiratoires tels que les virus influenzae, le VRS ou le HMPV.

Tableau 1 / Distribution mondiale du bocavirus humain (HBoV) chez les enfants présentant une atteinte respiratoire.

Pays	Population étudiée (effectif)	Age médian des patients infectés par HBoV	Prévalence (%)	Co-infection (%)	Réf.
Suède	Enfants et adultes (540)	< 2 ans	3,1	17,6	[1]
Australie	Enfants et adultes (324)	< 3 ans	5,6	55,6	[13]
Japon	Enfants (318)	< 2 ans	5,7	Non évaluée	[12]
Canada	Enfants et adultes (1 209)	11,5 ans	1,5	Non évaluée	[4]
Etats-Unis	Enfants (1 474)	< 1 an	5,6	11	[3]
France	Enfants (589)	13 mois	4,4	34,6	[8]
Allemagne	Enfants (835)	21 mois	10,3	39,1	[16]
Corée du Sud	Enfants (336)	22 mois	7,5	37	[5]
Afrique du Sud	Enfants (341)	< 2 ans	11	37	[14]
Thaïlande	Enfants et adultes (1 178)	-	4,5	Non évaluée	Non publiée

4. Aspects cliniques et pathogénèse du HBoV

Les études publiées sur le HBoV suggèrent que ce virus est responsable d'infections respiratoires avec un spectre de manifestations cliniques commun avec les autres viroses respiratoires. Dans notre expérience, les signes cliniques prédominants retrouvés chez les enfants infectés par HBoV sont essentiellement une toux quasi constante, une dyspnée et une détresse respiratoire. La moitié des enfants était fébrile et les données biologiques associées (CRP, leucocytes) n'étaient pas significativement perturbées. Les images radiologiques disponibles montraient surtout des signes de distension thoracique ou d'infiltration interstitielle. Les diagnostics retenus pour les enfants porteurs du HBoV étaient essentiellement à type de bronchiolite ou d'asthme. De nombreux enfants présentaient des antécédents médicaux notamment d'asthme ou d'épisodes de bronchiolite. De plus, près d'un tiers était prématurés, suggérant qu'il puisse exister des prédispositions à l'infection par le HBoV. Certains auteurs rapportent, plus spécifiquement, un syndrome pertussique avec une toux de type coqueluche et des diarrhées qui pourraient être associés à l'infection à bocavirus [3].

La population cible semble être essentiellement les jeunes enfants de moins de deux ans [3, 5, 9, 12, 14, 16], et il est probable que certains terrains ou pathologies associées soient des facteurs de prédisposition à une infection par HBoV comme par exemple une prématurité, des épisodes récurrents de bronchiolites ou d'asthmes [9]. Toutefois, la caractérisation du HBoV est essentiellement basée sur des approches moléculaires. Ainsi les classiques Postulats de Koch ne peuvent à ce jour s'appliquer *ad integrum*, à ce nouveau virus. De plus, nous savons que ce virus peut être fréquemment détecté en situation

de co-infection, ce qui pose également des questions sur la réalité de son pouvoir pathogène.

5. Conclusion

Les études sur ce virus sont à ce jour trop peu nombreuses pour pouvoir établir des conclusions sur l'ensemble des caractéristiques cliniques, épidémiologiques et virologiques de l'infection par le HBoV. Comme cela est souvent le cas avec la découverte de nouveaux virus par des techniques de biologie moléculaire, l'application *stricto sensu* des Postulats de Koch s'avère souvent délicate. Ces postulats permettent d'affirmer qu'un agent microbien est responsable d'une maladie lorsque 1) l'agent est présent chez tous les individus présentant les symptômes de la maladie ; 2) il peut être isolé en culture pure à partir des lésions ; 3) la culture pure inoculée à un sujet sain (ou un modèle animal) reproduit les symptômes de la maladie ; 4) l'agent peut être isolé en culture pure du patient (ou animal) infecté volontairement. Ainsi, la difficulté d'établir une relation causale entre la clinique observée et la détection du virus pose encore de nombreuses questions en termes de pathogénicité réelle, notamment en raison de l'absence d'isolement *in vitro*, de modèle expérimental ou plus simplement encore d'étude sur des populations contrôlées. Des études dans ce sens doivent être conduites rapidement pour mieux définir le pouvoir pathogène du HBoV. Si l'on considère également l'expression clinique des *Bocavirus* animaux, il paraît légitime d'analyser le spectre complet des manifestations cliniques auquel le HBoV pourrait être lié. L'implication du HBoV dans des pathologies digestives de la petite enfance ou encore dans des formes d'acquisition materno-fœtales devra ainsi nécessairement être évaluée.

Références

- [1] Allander T., Tammi M.T., Eriksson M., Bjerkner A., Tiveljung-Lindell A., Anderson B., Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102 (2005) 12891-12896.
- [2] Arden K.E., McErlean P., Nissen M.D., Sloots T.P., Mackey I.A., Frequent detection of human rhinoviruses, paramyxoviruses, coronaviruses and bocavirus during acute respiratory tract infections, *J. Med. Virol.* 78 (2006) 1232-1240.
- [3] Arnold J.C., Singh K.K., Spector S.A., M.H. Sawyer, Human bocavirus: prevalence and clinical spectrum at a children hospital, *Clin. Infect. Dis.* 43 (2006) 283-288.
- [4] Bastien N., Brandt K., Dust K., Ward D., Li Y., Human bocavirus infection, *Canada Emerg. Infect. Dis.* 12 (2006) 848-850.
- [5] Chung J.Y., Han T.H., Kim C.K., Kim S.W., Bocavirus infection in hospitalized children, *South Korea, Emerg. Infect. Dis.* 12 (2006) 1254-1256.
- [6] Fouchier R.A., Hartwig N.G., Bestebroer T.M., Niemeyer B., De Jong J.C., Simon J.H., Osterhaus A.D., A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(2004) 6212-6216.
- [7] Foulongne V., Guyon G., Rodière M., Segondy M., Human metapneumovirus infection in young children hospitalized with respiratory tract disease, *Pediatr. Infect. Dis. J.* 25 (2006) 354-359.
- [8] Foulongne V., Olejnik Y., Elaertz S., Perez V., Rodière M., Segondy M., Human bocavirus in French children, *Emerg. Infect. Dis.* 12(8) (2006) 1251-1253.
- [9] Foulongne V., Rodière M., Segondy M., Human bocavirus in children, *Emerg. Infect. Dis.* 12 (2006) 862-863.
- [10] Iwane M.K., Edwards K.M., Szilagyi P.G., Walker F.J., Griffin M.R., Weinberg G.A., Coulon C., Poehling K.A., Shone L.P., Balter S., Hall C.B., Erdman D.D., Wooten K., Schwartz B., Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus and parainfluenza viruses among young children, *Pediatrics* 113 (2004) 1758-1764.
- [11] Juven T., Mertsola J., Waris M., Leimonen M., Meurman O., Roivanen M., Eskola J., Saikku P., Ruuskanen O., Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children, *Pediatr. Infect. Dis. J.* 19 (2000) 293-298.
- [12] Ma X., Endo R., Ishiguro N., Ebihara T., Ishiko H., Ariga T., Kikuta H., Detection of human bocavirus in Japanese children with lower respiratory tract infections, *J. Clin. Microbiol.* 44 (2006) 1132-1134.
- [13] Sloots T.P., McErlean P., Speicher D.J., Arden K., Nissen M.D., Mackay I.A., Evidence of human coronavirus HKU1 and human bocavirus in Australian children, *J. Clin. Virol.* 35 (2005) 99-102.
- [14] Smuts H., Hardie D., Human bocavirus in hospitalized children, *South Africa Emerg. Infect. Dis.* 12 (2006) 1457-1458.
- [15] Van Den Hoogen B.G., De Jong J.C., Groen J., Kuiken T., De Groot R., Fouchier R.A.M., Osterhaus A.D., A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease, *Nat. Med.* 7 (2001) 719-724.
- [16] Weissbrich B., Neske F.F., Schubert J., Blath K., Blessing K., Kreth H.W., Frequent detection of bocavirus DNA in German children with respiratory tract infections, *BMC Infect. Dis.* 6 (2006) 109.
- [17] Woo P.C., Lau S.K.P., Chu C., Chan K., Tsoi H., Huang Y., Wong B.H.L., Poon R.W.S., Cai J.J., Luk W., Poon L.L.M., Wong S.S.Y., Guan Y., Malik Peris J.S., Yen K., Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia, *J. Virol.* 79 (2005) 884-895.