



UNIVERSITÉ DE LILLE

UFR3S-MÉDECINE

Année : 2026

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Le bocavirus humain : connaissances actuelles et analyse
épidémiologique des détections respiratoires au CHU de Lille de 2012 à
2024**

Présentée et soutenue publiquement le 21 mai 2026 à 16 h
au *Pôle Recherche*
par **Paul SOYER**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Enagnon Kazali ALIDJINOU

Assesseurs :

Monsieur le Professeur François DUBOS

Madame la Professeure Stéphanie LEJEUNE GAUDET

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Alexandre RÉGUÈME

AVERTISSEMENT

**L'université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	Erreur ! Signet non défini.
SOMMAIRE	4
LISTE DES ABRÉVIATIONS	6
INDEX DES FIGURES.....	8
INDEX DES TABLEAUX.....	10
INTRODUCTION	11
I. GÉNÉRALITÉS SUR LE BOCAVIRUS HUMAIN	12
A. Découverte et historique	12
B. Taxonomie et classification.....	13
C. Génome.....	15
D. Structure	19
E. Protéines.....	21
F. Réplication	25
G. Physiopathologie	29
H. Diagnostic virologique du bocavirus humain.....	30
1. Place du diagnostic virologique en pratique clinique en France	30
2. Méthode de référence : la PCR.....	31
3. Types de prélèvements	32
4. Méthodes complémentaires et approches innovantes	33
II. INFECTIONS À BOCAVIRUS HUMAIN : UNE ASSOCIATION CLINIQUE FRÉQUENTE ET AMBIGUË	35
A. Épidémiologie	35
1. Répartition selon l'âge et le sexe.....	36
2. Populations particulières	38
a) Comorbidités pédiatriques	38
b) Adulte et immunodépression	39
3. Saisonnalité et circulation virale	40
B. Expression clinique.....	41
1. Atteinte ORL et fièvre	41
2. Atteintes obstructives des voies aériennes inférieures.....	42
3. Pneumonies aiguës	43
4. Données radiologiques associées.....	44
5. Prise en charge thérapeutique	46
6. Clinique digestive	47
C. Co-détectations	48

1. Fréquence des co-détections	48
2. Persistance virale et détection asymptomatique	52
3. Impact clinique	53
D. Marqueurs d'interprétation.....	54
1. Charge virale	54
2. Marqueurs biologiques	56
3. Marqueurs d'infection active	58
E. Synthèse sur le pouvoir pathogène.....	61
III. DONNÉES LOCALES AU CHU DE LILLE	63
A. Méthodologie diagnostique	63
B. Activité de la PCR multiplex respiratoire de routine	65
C. Description de la population.....	66
D. Circulation et saisonnalité	68
E. Co-détections virales associées.....	76
F. Limites.....	77
G. Discussion	78
CONCLUSION GÉNÉRALE	80
OUVERTURE	81
BIBLIOGRAPHIE	82
ANNEXE.....	90

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADE : facilitation de l'infection par des anticorps (Antibody-Dependent Enhancement)

ADN : acide désoxyribonucléique

ARN : acide ribonucléique

ARNm : ARN messenger

ATM : Ataxia-Telangiectasia Mutated

ATR : ATM and Rad3-Related

BocaSR : Bocavirus Small RNA

CHU : Centre hospitalier universitaire

CPAP : pression positive continue (Continuous Positive Airway Pressure)

COVID-19 : maladie à coronavirus 2019

CRISPR-Cas12a : système CRISPR associé à la nucléase Cas12a

CRP : protéine C-réactive

Ct : cycle seuil (Cycle threshold)

ddl : degrés de liberté

DDR : réponse aux dommages de l'ADN (DNA Damage Response)

DES : diplôme d'études spécialisées

DNA-PKcs : sous-unité catalytique de la protéine kinase dépendante de l'ADN

GlcNAc : N-acétylglucosamine

HAS : Haute Autorité de Santé

HBoV : bocavirus humain

HBoV1 à HBoV4 : bocavirus humains de type 1 à 4

IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

ICTV : International Committee on Taxonomy of Viruses

IFN : interféron

IFN- β / IFN- γ : interférons bêta et gamma

IgG : immunoglobuline G

IgM : immunoglobuline M

IL : interleukine

IQR : intervalle interquartile

ITR : répétitions terminales inversées

Ku70/Ku80 : protéines du complexe Ku impliquées dans la réparation de l'ADN

LBA : lavage broncho-alvéolaire

LEH : structure terminale gauche en épingle à cheveux (Left-End Hairpin)

MA104 : lignée cellulaire de rein de singe (*Macaca mulatta*)

MM3 : moyenne mobile centrée sur trois mois

NCR : régions non codantes

NPA : aspirat nasopharyngé

NP1 : phosphoprotéine nucléaire 1

NS (NS1 à NS4) : protéines non structurales du bocavirus

NS1-70 : isoforme tronquée de NS1

ORF : cadre ouvert de lecture (Open Reading Frame)

ORL : oto-rhino-laryngologique

OriL : origine gauche de réplication

OriR : origine droite de réplication

PCR : réaction de polymérisation en chaîne

PLA2 : phospholipase A2

REH : structure terminale droite en épingle à cheveux (Right-End Hairpin)

RPA : protéine A de réplication

RPA70 : sous-unité 70 kDa de la protéine RPA

RT-PCR : PCR après transcription inverse

SA : semaines d'aménorrhée

SARS-CoV-2 : coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère

SCAP : pneumonie communautaire sévère (Severe Community-Acquired Pneumonia)

SFM : Société Française de Microbiologie

SpO2 : saturation pulsée en oxygène

STAT1 : transducteur du signal et activateur de la transcription 1

Th1 / Th2 / Th17 : lymphocytes T auxiliaires de type 1 / 2 / 17

TAAN : techniques d'amplification des acides nucléiques

TNF- α : facteur de nécrose tumorale alpha (Tumor Necrosis Factor alpha)

Treg : lymphocyte T régulateur

UTM-RT : milieu de transport universel à température ambiante

VP (VP1 à VP3) : protéines de capside du bocavirus

VP1u : domaine unique de VP1

VR : région variable

VRS : virus respiratoire syncytial

INDEX DES FIGURES

Figure 1. Organisation génomique schématique des parvovirus. D'après Marchini et al. (14).	15
Figure 2. Organisation génomique des bocavirus humains (HBoV1 à HBoV4). D'après Guido et al. (15).	16
Figure 3. Structures terminales en épingle à cheveux du génome de HBoV1. D'après Mohammadi et al. (18).	17
Figure 4. Représentation tridimensionnelle d'une capside de parvovirus illustrant les axes de symétrie d'ordre 2, 3 et 5. D'après Marchini et al. (14).	19
Figure 5. Représentations tridimensionnelles de la capside de bocavirus humains. D'après Mietzsch et al. (23).	20
Figure 6. Représentation schématique de l'organisation et des domaines fonctionnels des protéines non structurales du bocavirus humain. D'après Shao et al. (17).	23
Figure 7. Organisation structurale et variabilité des régions de surface de la protéine VP3 des bocaparvovirus. D'après Mietzsch et al. (23).	25
Figure 8. Cycle infectieux et réplication du bocavirus humain de type 1 dans une cellule épithéliale respiratoire ciliée. D'après Shao et al. (17).	28
Figure 9. Cinétique des principaux marqueurs virologiques et immunologiques au cours d'une primo-infection à bocavirus humain de type 1. D'après Christensen et al. (44).	34
Figure 10. Répartition par âge des détections du bocavirus chez l'enfant. D'après Lau et al. (55).	36
Figure 11. Saisonnalité des détections de HBoV1 comparée au virus respiratoire syncytial chez des enfants hospitalisés à l'hôpital St. Olavs en Norvège entre novembre 2006 et octobre 2017. D'après Jalving et al. (69).	41
Figure 12. Radiographie thoracique chez un jeune enfant montrant des infiltrats interstitiels au cours d'une pneumonie associée à HBoV1. D'après Jartti et al. (9).	46
Figure 13. Principaux virus respiratoires identifiés (à gauche) et co-détectés avec le bocavirus humain (à droite). D'après Calvo et al. (52).	49
Figure 14. Co-détections virales associées au bocavirus humain de type 1 (HBoV1) et au virus respiratoire syncytial (VRS). D'après Jalving et al. (69).	50
Figure 15. Répartition des bactéries respiratoires détectées par PCR sur écouvillons nasopharyngés selon la détection du bocavirus humain. D'après Wang et al. (57).	51
Figure 16. Distribution saisonnière des détections de HBoV1 selon la charge virale à Stockholm (Suède). D'après Oldhoff et al. (45).	55

Figure 17. Modèle des interactions entre réplication virale et réponse immunitaire associées à l'infection par le bocavirus humain. D'après Trapani et al. (33).....	57
Figure 18. Distribution temporelle des consultations médicales, des épisodes fébriles et des nouveaux épisodes de toux autour du début de l'événement primaire à HBoV1. D'après Martin et al. (42).	60
Figure 19. Répartition des détections de bocavirus humain de type 1 selon la charge virale et la présence de co-détections. D'après Oldhoff et al. (45).....	61
Figure 20. Répartition des patients ayant présenté au moins une détection de bocavirus humain selon les classes d'âge au CHU de Lille (2012-2024).....	67
Figure 21. Analyse de sensibilité du seuil T (T = 1 à 10).	69
Figure 22. Circulation mensuelle du bocavirus humain au CHU de Lille entre 2015 et 2024.....	70
Figure 23. Profil saisonnier des détections respiratoires de bocavirus humain au CHU de Lille entre 2015 et 2024.	71
Figure 24. Comparaison des profils saisonniers des détections respiratoires de bocavirus humain au CHU de Lille entre les périodes pré-COVID et post-COVID.....	72
Figure 25. Évolution annuelle du nombre de détections respiratoires positives pour le bocavirus humain et du taux de positivité au CHU de Lille entre 2012 et 2024.	73

INDEX DES TABLEAUX

Tableau I. Classification taxonomique du bocavirus humain selon l'ICTV (13).	14
Tableau II. Protéines et ARN non codant du bocavirus humain de type 1 et leurs fonctions principales.....	22
Tableau III. Activité annuelle de la PCR respiratoire multiplex Seegene et détections de bocavirus humain au CHU de Lille, 2012-2024.....	65
Tableau IV. Répartition des patients ayant présenté au moins une détection de bocavirus humain selon les classes d'âge et le sexe au CHU de Lille, 2012-2024.....	66
Tableau V. Répartition des épisodes selon le nombre de virus respiratoires associés au HBoV au CHU de Lille (2012-2024).....	76

INTRODUCTION

Le bocavirus humain (HBoV), membre de la famille des *Parvoviridae*, est un virus à ADN simple brin identifié en 2005 dans des prélèvements nasopharyngés d'enfants présentant des infections respiratoires aiguës sans étiologie documentée.

Quatre génotypes ont été décrits, de HBoV1 à HBoV4. Le génotype HBoV1 est associé aux infections respiratoires, tandis que les génotypes HBoV2, HBoV3 et HBoV4 sont surtout détectés dans les selles et évoqués dans des tableaux digestifs.

Le bocavirus humain de type 1 est détecté à l'échelle mondiale, principalement chez l'enfant de moins de cinq ans, avec une prévalence variable, généralement comprise entre 2 % et 12 % selon les régions et les études. Malgré cette fréquence, son pouvoir pathogène reste discuté. La persistance prolongée de l'ADN viral dans les voies respiratoires et la fréquence élevée des co-détectations virales compliquent l'interprétation d'une détection de HBoV par PCR.

Les outils moléculaires et épidémiologiques ont permis de préciser la structure virale, la diversité génétique, les mécanismes de réplication et le spectre clinique. La question centrale porte désormais sur la distinction entre infection active et portage asymptomatique, ainsi que sur la place du HBoV comme agent pathogène primaire ou comme cofacteur.

Cette thèse vise à proposer une synthèse critique des connaissances actuelles sur les aspects virologiques, cliniques et épidémiologiques du bocavirus humain, et à les confronter aux données recueillies au CHU de Lille entre 2012 et 2024.

I. GÉNÉRALITÉS SUR LE BOCAVIRUS HUMAIN

A. Découverte et historique

Le bocavirus humain (HBoV) a été identifié pour la première fois en 2005 par une équipe de chercheurs suédois à partir de prélèvements nasopharyngés d'enfants présentant des infections respiratoires aiguës sans étiologie retrouvée. Grâce à des techniques de séquençage génétique non ciblé et à une analyse bioinformatique des séquences obtenues, les auteurs ont mis en évidence un nouveau membre de la famille des *Parvoviridae*, distinct du parvovirus B19, mais génétiquement proche de deux parvovirus animaux, le parvovirus bovin et le minute virus canin (MVC), membres du genre *Bocavirus*, auquel se rattache également ce nouveau virus, nommé bocavirus humain (1).

À la suite de la découverte du bocavirus humain de type 1 (HBoV1) en 2005 dans des prélèvements respiratoires, trois autres génotypes, HBoV2, HBoV3 et HBoV4, ont été identifiés secondairement dans des échantillons fécaux d'enfants atteints de gastro-entérites. Les génotypes HBoV2 et HBoV3 ont été décrits pour la première fois en 2009, respectivement au Pakistan (2) et en Australie (3). En 2010, un quatrième génotype a été mis en évidence par séquençage de virus détectés dans des échantillons de selles d'enfants présentant des gastro-entérites, collectés dans plusieurs pays, dont le Nigéria, la Tunisie, la Thaïlande et les États-Unis. Ce nouveau virus, présentant un génome distinct de ceux des HBoV1 à HBoV3 tout en leur étant apparenté, a été désigné sous le nom de Human Bocavirus 4 (HBoV4) (4).

Une étude séro-épidémiologique menée au Japon en 2007 a montré que la séroprévalence des IgG dirigées contre la protéine VP1 du HBoV1 atteignait 71,1 % dans une population âgée de 0 à 41 ans, avec une séroconversion survenant majoritairement

avant l'âge de 6 ans (5). Chez l'adulte, la séroprévalence dépassait 80 %, traduisant une exposition précoce au virus.

Des données concordantes rapportées en Chine et en Italie en 2012 ont confirmé cette large diffusion (6,7). En Italie, une étude séro-épidémiologique rapportait une séroprévalence supérieure à 90 % chez 985 sujets âgés de 5 à 84 ans. Elle rapportait une séropositivité de 73,7 % chez les 0-5 mois, vraisemblablement liée au transfert transplacentaire d'IgG maternelles et reflétant l'immunisation préalable des femmes en âge de procréer, puis de 51,4 % chez les 6-11 mois (7).

La convergence de ces données, issues de populations et de contextes géographiques distincts, indique que le bocavirus humain circulait chez l'homme avant son identification en 2005. Sa découverte a ainsi révélé un virus déjà présent, plutôt qu'un pathogène émergent récent.

Des analyses phylogénétiques, fondées sur un modèle d'horloge moléculaire permettant d'estimer les temps de divergence à partir du rythme d'accumulation des substitutions nucléotidiques, suggèrent que les génotypes actuels de bocavirus humains ont divergé au cours des dernières décennies ou des derniers siècles, dans une fourchette estimée entre 60 et 300 ans. HBoV1 aurait divergé d'un ancêtre commun avec un bocaparvovirus de chimpanzé il y a environ 60 à 80 ans (8).

B. Taxonomie et classification

Le bocavirus humain appartient à la famille des *Parvoviridae*, à la sous-famille des *Parvovirinae* et au genre *Bocaparvovirus* (anciennement nommé *Bocavirus*). Quatre génotypes humains ont été identifiés à ce jour, désignés de HBoV1 à HBoV4 (9). Le genre *Bocaparvovirus* regroupe plusieurs bocavirus animaux. Des virus ont été décrits chez les bovins, les chiens, les porcs, les félins et les primates non humains (10,11).

Selon la classification taxonomique officielle établie par l'International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), les bocavirus humains sont répartis en deux espèces distinctes : *Primate bocaparvovirus 1*, regroupant les génotypes HBoV1 et HBoV3, et *Primate bocaparvovirus 2*, incluant HBoV2 et HBoV4 (12). Cette répartition repose sur des critères génomiques et phylogénétiques. Sur le plan de la distribution anatomique des détections, HBoV1 présente une prédominance respiratoire, tandis que HBoV2, HBoV3 et HBoV4 sont principalement détectés dans les selles (9).

À un niveau taxonomique supérieur à celui de l'espèce, la famille des *Parvoviridae* est classée par l'ICTV au sein du *realm Monodnaviria*, du règne *Shotokuvirae*, du phylum *Cossaviricota*, de la classe *Quintoviricetes* et de l'ordre *Piccovirales* (13). La taxonomie des parvovirus repose sur des critères génomiques et phylogénétiques, incluant notamment l'analyse de la protéine non structurale NS1, considérée comme un marqueur de référence pour leur classification (12).

La classification taxonomique du bocavirus humain selon la nomenclature de l'ICTV est présentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau I. Classification taxonomique du bocavirus humain selon l'ICTV (13).

Rang taxonomique	Classification
Realm	<i>Monodnaviria</i>
Règne (Kingdom)	<i>Shotokuvirae</i>
Embranchement (Phylum)	<i>Cossaviricota</i>
Classe	<i>Quintoviricetes</i>
Ordre	<i>Piccovirales</i>
Famille	<i>Parvoviridae</i>
Sous-famille	<i>Parvovirinae</i>
Genre	<i>Bocaparvovirus</i>

Espèces humaines	<i>Primate bocaparvovirus 1 (HBoV1, HBoV3)</i> <i>Primate bocaparvovirus 2 (HBoV2, HBoV4)</i>
------------------	--

C. Génome

Le bocavirus humain est un virus à ADN simple brin linéaire, non enveloppé.

L'organisation génomique des parvovirus repose sur deux grandes unités transcriptionnelles : une région non structurale (NS), codant les protéines non structurales impliquées dans la réplication et la régulation transcriptionnelle, et une région structurale (VP), codant les protéines de capsid. Ces deux régions sont encadrées par des répétitions terminales inversées (ITR) indispensables à la réplication virale (figure 1).

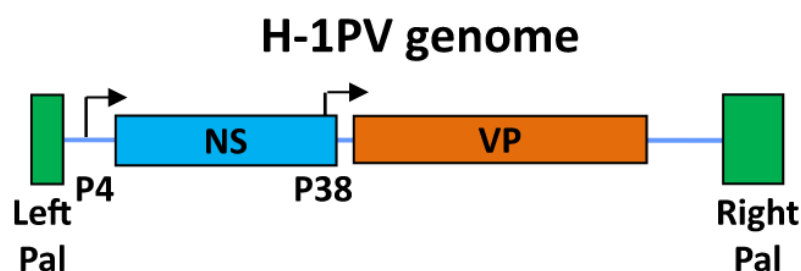


Figure 1. Organisation génomique schématique des parvovirus. D'après Marchini et al. (14).

Le gène NS est placé sous le contrôle du promoteur P4, tandis que le gène VP est sous le contrôle du promoteur P38.

Chez les bocavirus humains, cette architecture générale est conservée, mais l'organisation transcriptionnelle est plus complexe et comporte des particularités propres au genre *Bocaparvovirus*.

Son génome est particulièrement compact, mesurant environ 5 300 à 5 500 nucléotides, et se caractérise par une richesse élevée en adénine (A) et thymine (T) (1).

Le génome comporte trois cadres de lecture ouverts (ORF) principaux (9), dont l'organisation sur le génome viral est présentée dans la figure 2.

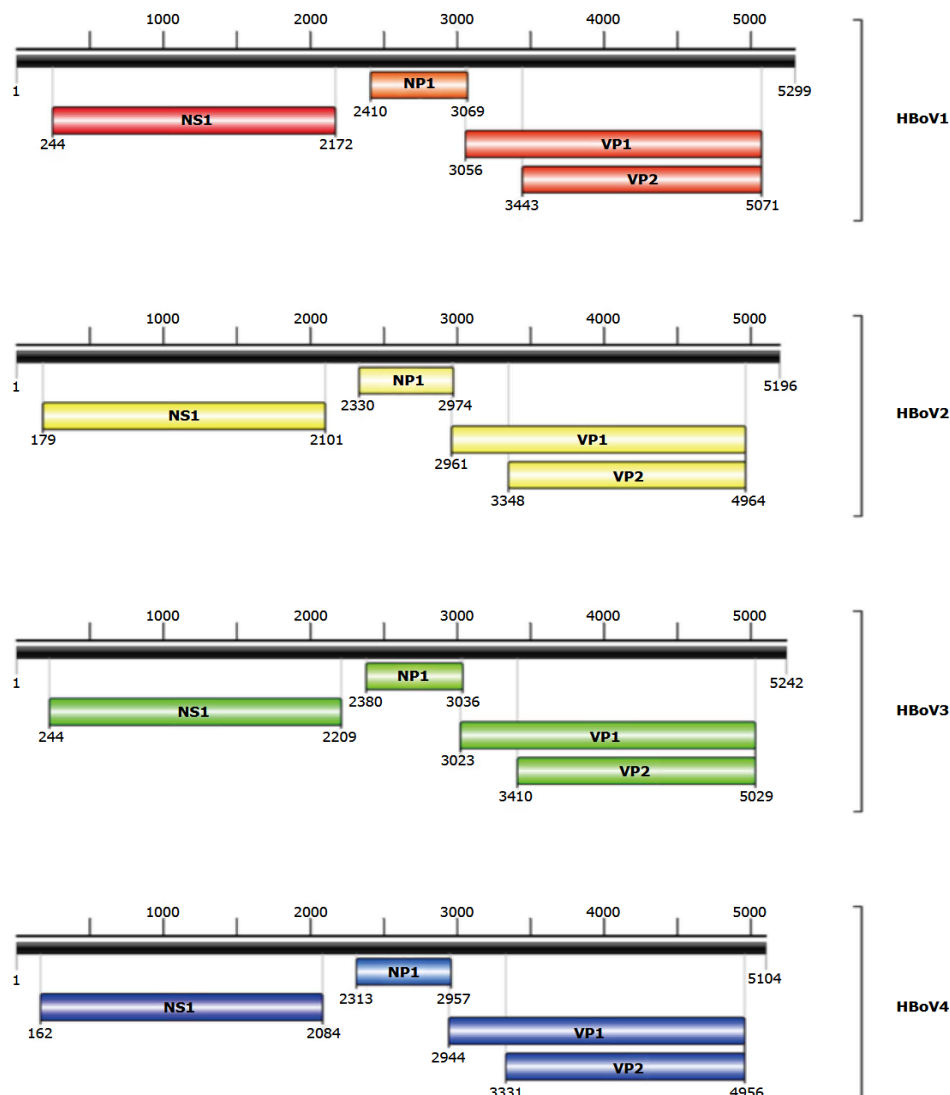


Figure 2. Organisation génomique des bocavirus humains (HBoV1 à HBoV4). D'après Guido et al. (15).

Schéma représentant l'organisation du génome à ADN simple brin des bocavirus humains de type 1 à 4. La barre horizontale noire correspond au génome viral, orienté de l'extrémité 5' vers l'extrémité 3', avec une échelle en nucléotides indiquée en partie supérieure. Les principaux cadres de lecture ouverts (ORF) sont représentés par des rectangles colorés et correspondent aux gènes codant les protéines non structurales NS1, la protéine NP1 et les protéines de capsid VP1 et VP2. Les chiffres indiqués aux extrémités de chaque ORF correspondent aux positions nucléotidiques de début et de fin des cadres de lecture sur le génome viral. Les protéines VP1 et VP2 partagent une région codante commune, VP1 possédant une extension N-terminale spécifique. Le schéma illustre également les différences de longueur et de position des ORF entre les différents génotypes (HBoV1 à HBoV4).

L'ORF1 code les protéines non structurales, en particulier NS1, impliquée dans la réplication virale et la régulation de l'expression génétique.

L'ORF2 code la protéine NP1, une protéine phospho-nucléaire spécifique du genre *Bocaparvovirus*, qui distingue les bocavirus des autres parvovirus dont l'organisation génomique comporte deux cadres de lecture ouverts majeurs (15). Cette particularité permet une régulation fine de l'épissage des ARN viraux, conditionnant l'expression optimale des protéines de capsid. Cette fonction confère aux bocavirus une stratégie originale de contrôle de l'expression génique, essentielle à l'efficacité de leur réplication (16).

L'ORF3 code les protéines de capsid VP1 et VP2. Une troisième protéine, VP3, a été décrite dans certaines présentations structurales du virion, correspondant à une forme plus courte partageant la région codante commune des protéines de capsid (17).

Dans le virion, le génome du bocavirus humain est linéaire, mais il peut adopter différentes configurations structurales au cours de l'infection cellulaire. Les régions terminales non codantes (NCR), situées aux extrémités 3' et 5' du génome, correspondent aux structures terminales gauche (LEH) et droite (REH), capables de s'apparier au sein de la même molécule d'ADN et de former des conformations en épingle à cheveux (figure 3).

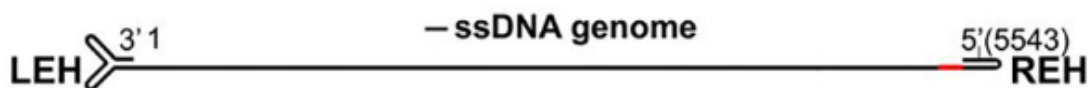


Figure 3. Structures terminales en épingle à cheveux du génome de HBoV1. D'après Mohammadi et al. (18).

Ces structures jouent un rôle central dans la réplication virale. Elles fournissent une extrémité 3' libre pouvant être reconnue par l'ADN polymérase de la cellule hôte,

permettant l'initiation de la synthèse d'ADN sans nécessité d'amorce exogène. La réplication repose sur un mécanisme de type *rolling hairpin*, caractéristique des parvovirus, au cours duquel les épingles terminales se déplient puis se reforment successivement. Ce processus permet la réplication continue du génome viral et la production de nouvelles copies d'ADN simple brin (11).

La conservation des structures secondaires au niveau des régions non codantes du génome viral, en particulier des épingles terminales, est essentielle à l'initiation de la réplication virale (18,19).

Des travaux portant sur les structures génomiques répliquatives du bocavirus humain ont rapporté l'existence de formes d'ADN circulaires et de structures génomiques *head-to-tail* correspondant à des intermédiaires de réplication atypiques (20). Ces configurations ont été interprétées comme pouvant correspondre à des formes extrachromosomiques susceptibles d'être maintenues transitoirement au sein de la cellule hôte. Leur rôle exact dans le cycle viral reste discuté et elles ne sont pas formellement associées à une réplication productive ni à la formation de nouveaux virions.

Cette persistance épisomale hypothétique pourrait contribuer à expliquer certaines situations de détection prolongée de l'ADN viral en l'absence de signes cliniques d'infection aiguë, dans des contextes de persistance tissulaire décrits au niveau des voies aériennes supérieures (21).

La variabilité génétique des bocavirus humains, en particulier dans les régions codant les protéines de capsid comme VP1, constitue un marqueur utile pour distinguer les différents génotypes et étudier leur diversité et leur circulation.

D. Structure

Le bocavirus humain, virus non enveloppé, possède une capside de symétrie icosaédrique constituée de 60 sous-unités protéiques formées par l'assemblage des protéines structurales VP1, VP2 et VP3 (22). Cette organisation est typique des parvovirus. Elle comporte des axes de symétrie d'ordre 2, 3 et 5, avec une dépression à l'axe d'ordre 2, des protrusions autour de l'axe d'ordre 3 et un pore à l'axe d'ordre 5 (figure 4).

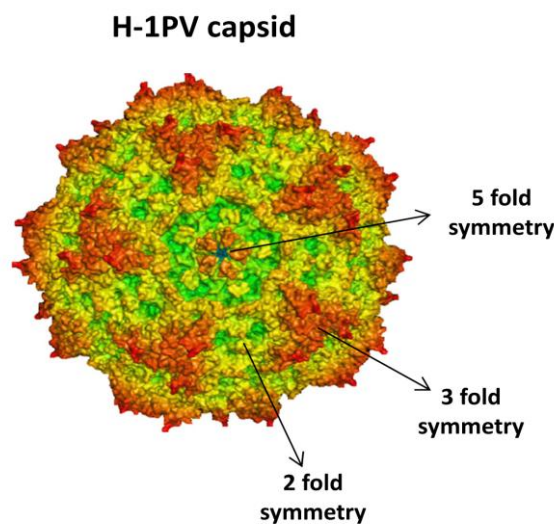


Figure 4. Représentation tridimensionnelle d'une capside de parvovirus illustrant les axes de symétrie d'ordre 2, 3 et 5. D'après Marchini et al. (14).

La surface capsidaire est colorée selon la topographie de surface, avec des reliefs en rouge et des dépressions en vert. Les axes de symétrie d'ordre cinq (5-fold, sommets), d'ordre trois (3-fold, faces) et d'ordre deux (2-fold, arêtes) sont indiqués par des flèches, représentant l'organisation géométrique typique des capsides de parvovirus.

Ces éléments structuraux sont conservés entre les différents géotypes de bocavirus humains (22).

Le canal situé au niveau de l'axe de symétrie d'ordre 5 joue un rôle clé dans le cycle infectieux. Il est impliqué dans l'externalisation du domaine unique VP1u, qui possède une activité phospholipase A2 essentielle à l'échappement endosomal et à l'entrée du génome viral dans la cellule. Des densités internes conservées sont également observées à ce

niveau et participent à l'organisation capsidaire du virion, comme décrit dans les analyses structurales des bocavirus humains (22,23).

Les boucles de surface des protéines de capside présentent des régions variables conférant au bocavirus humain une topologie de surface distincte de celle des autres parvovirus (figure 5). Ces variations structurales sont susceptibles de modifier les propriétés d'attachement du virus aux cellules hôtes, en influençant l'interaction avec des facteurs d'attachement ou des récepteurs cellulaires encore mal caractérisés. Elles conditionnent la capacité du virus à infecter préférentiellement certains types cellulaires, contribuant à son tropisme tissulaire.

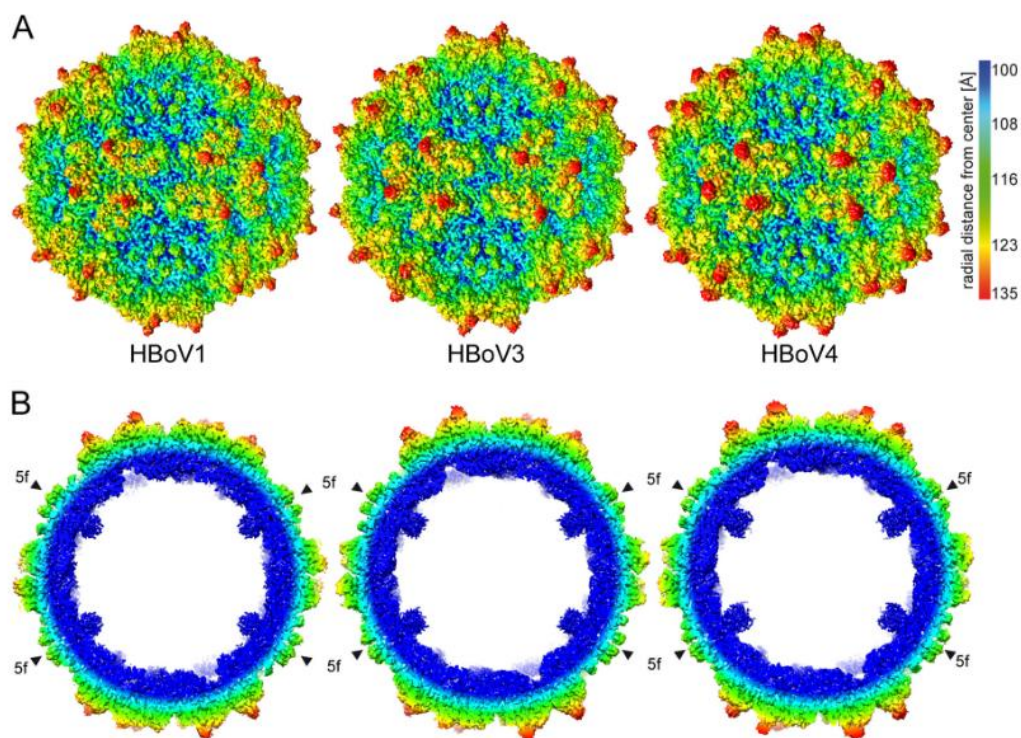


Figure 5. Représentations tridimensionnelles de la capside de bocavirus humains.
D'après Mietzsch et al. (23).

(A) Vues externes de la capside montrant la surface capsidaire colorée selon la distance radiale par rapport au centre de la particule (échelle indiquée à droite), faisant apparaître les reliefs de surface et les protubérances capsidaires. (B) Vues en coupe de la capside permettant de visualiser l'organisation interne, l'épaisseur de la coque protéique et la présence de canaux capsidaires localisés autour des axes de symétrie d'ordre cinq (5f), indiqués par les flèches.

Ces régions exposées à la surface du virion constituent des déterminants antigéniques majeurs. Leur variabilité structurelle peut moduler la reconnaissance du virus par le système immunitaire de l'hôte, influençant l'induction de la réponse humorale et, potentiellement, l'échappement immunitaire. Enfin, en conditionnant les étapes précoces de l'entrée virale et du décapsidage, ces différences structurales sont susceptibles de participer à la pathogénicité du bocavirus humain (22).

La capside du bocavirus humain n'est pas une structure uniquement statique : elle présente également des propriétés dynamiques. Des changements conformationnels dépendants du pH ont été mis en évidence : en conditions acides, comparables à l'environnement endosomal, des remaniements des régions N-terminales des protéines VP favorisent l'exposition des signaux de localisation nucléaire et du domaine VP1u à activité phospholipase A2 (PLA2). Ces modifications permettent l'échappement endosomal du virion puis son acheminement vers le noyau de la cellule hôte, étape nécessaire à la délivrance du génome viral et participant aux étapes précoces de l'infection (24).

E. Protéines

Le bocavirus humain de type 1 exprime plusieurs protéines non structurales, comprenant NS1, NS1-70, NS2, NS3, NS4 et NP1, ainsi que trois protéines de capside, VP1, VP2 et VP3. Il produit un ARN non codant, dénommé BocaSR, impliqué dans la régulation de l'expression virale (17). Ces protéines et ARN non codants, avec leurs fonctions, sont résumés dans le tableau II.

Tableau II. Protéines et ARN non codant du bocavirus humain de type 1 et leurs fonctions principales.

Élément viral	Type	Fonction principale
VP1, VP2, VP3	Structurales	Assemblage de la capside, tropisme tissulaire, antigénicité
NP1	Non structurale	Régulation de l'épissage des ARN viraux, réplication, expression des protéines de capside
NS1	Non structurale	Réplication virale, interaction avec l'ADN cellulaire, réponse aux dommages de l'ADN
NS2, NS3, NS4	Non structurales	Régulation de la réplication et de l'expression virales
BocaSR	ARN non codant	Régulation de l'expression virale

Les protéines non structurales du bocavirus humain présentent des domaines fonctionnels spécifiques impliqués dans la reconnaissance de l'origine de réplication, l'activité endonucléase, l'activité hélicase et la régulation de la réplication virale, comme l'illustre la figure 6.

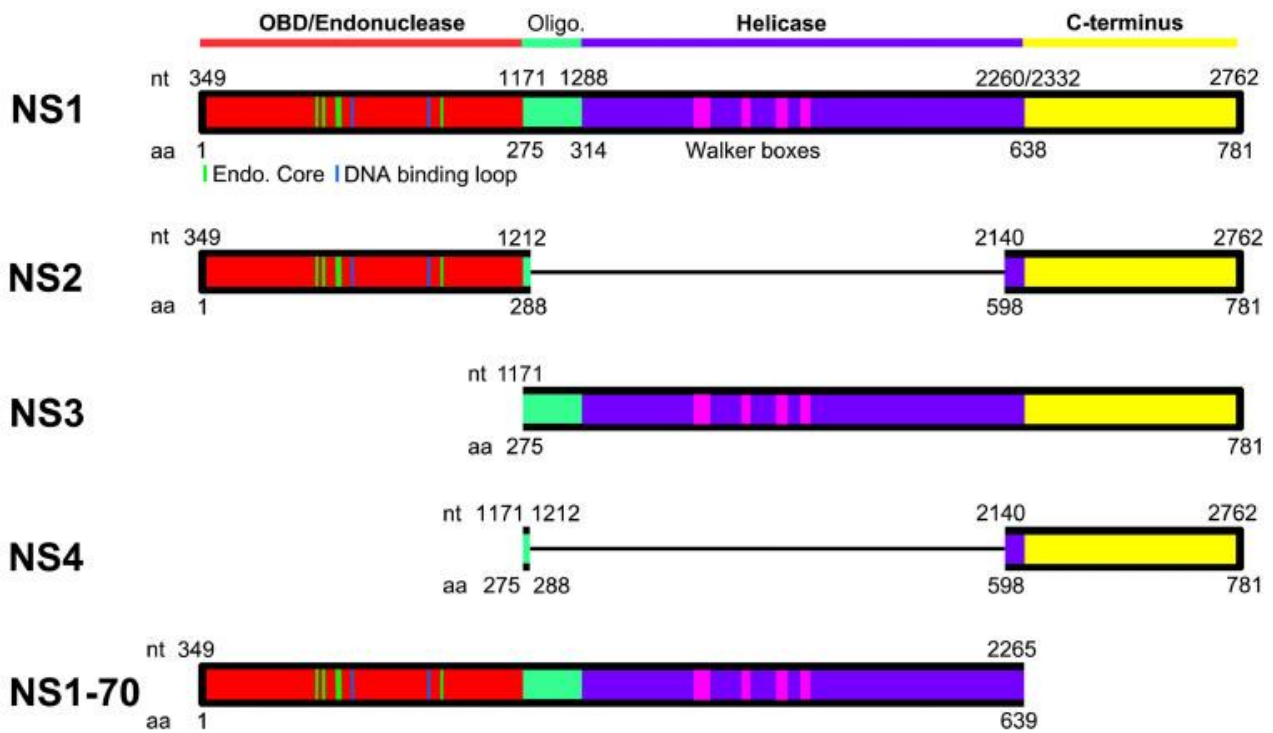


Figure 6. Représentation schématique de l'organisation et des domaines fonctionnels des protéines non structurales du bocavirus humain. D'après Shao et al. (17).

NS1 constitue la protéine centrale de la réplication virale. Elle associe un domaine de reconnaissance de l'origine de réplication, une activité endonucléase de type nickase indispensable à l'initiation du cycle réplcatif et un domaine hélicase permettant le déroulement de l'ADN viral (25). NS1 interfère avec la réponse cellulaire aux dommages de l'ADN et interagit avec plusieurs protéines de l'hôte. L'interaction avec Ku70, composant du complexe Ku impliqué dans la réparation des cassures double brin par jonction d'extrémités non homologues, évoque un détournement des mécanismes de réparation cellulaire au profit de la réplication virale.

Les isoformes NS2, NS3 et NS4 sont des formes tronquées de NS1 qui conservent tout ou partie de ses domaines, tandis que NS1-70 est dépourvue de l'extrémité C-terminale. Cette organisation traduit une diversification fonctionnelle par épissage alternatif. La protéine NP1, spécifique du genre *Bocaparvovirus*, joue un rôle central dans la régulation de l'épissage et de la maturation des ARN viraux. Elle assure la coordination

entre l'expression des gènes non structuraux et celle des protéines de capside, conditionnant l'efficacité de la réplication de l'ADN viral. Les fonctions précises de NS2, NS3 et NS4 restent partiellement caractérisées, mais elles semblent intervenir dans la modulation de l'activité de NS1 et dans l'interaction avec des voies cellulaires impliquées dans la réplication virale (17).

Un autre élément original de la régulation de l'expression des gènes du HBoV est la production de l'ARN non codant BocaSR, qui participe au contrôle de l'expression virale. Les protéines structurales VP présentent une organisation globale conservée, caractérisée par un domaine central en feuillet β formant un β -barrel typique des parvovirus. Les boucles de surface montrent une variabilité importante de longueur et de conformation. Cette variabilité est particulièrement marquée au niveau de la protéine VP3, au sein des régions variables (VR), en particulier de la région VR-III (figure 7). Les données structurales sont compatibles avec un rôle de cette région dans le tropisme tissulaire des HBoV et dans leurs propriétés antigéniques. La divergence structurale de VR-III entre HBoV1 et HBoV3/HBoV4 pourrait ainsi contribuer aux différences de tropisme observées entre ces génotypes (23).

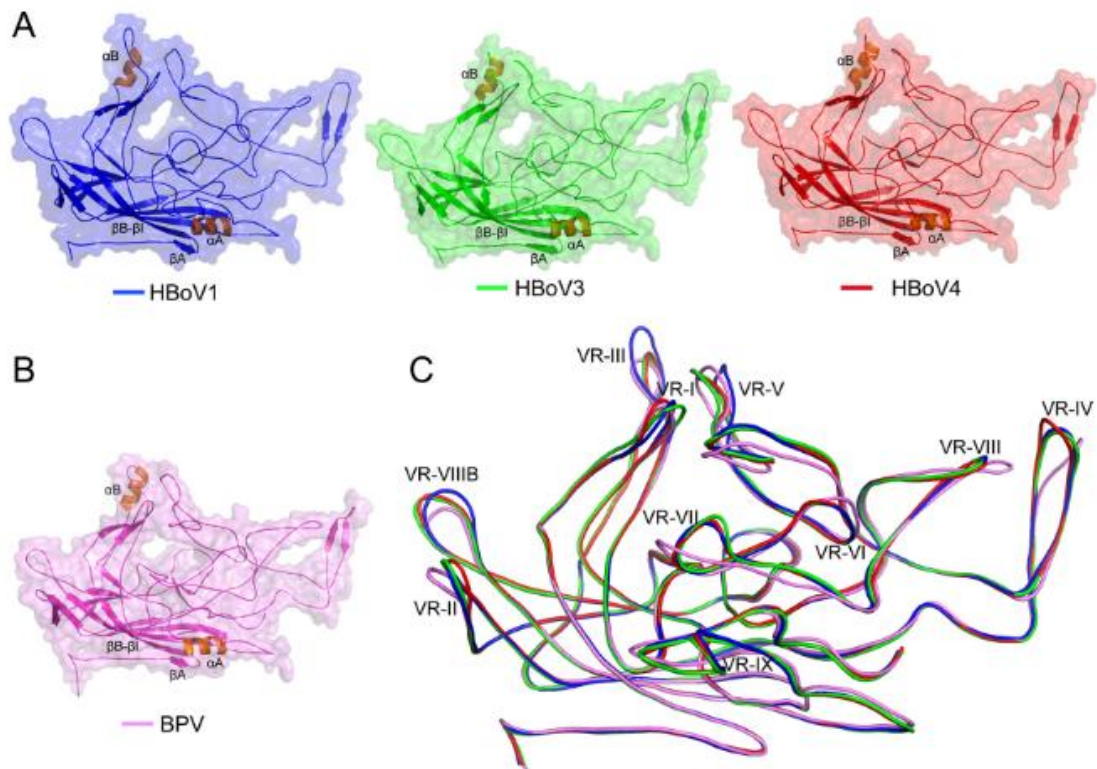


Figure 7. Organisation structurale et variabilité des régions de surface de la protéine VP3 des bocaparovirus. D'après Mietzsch et al. (23).

(A) Représentation tridimensionnelle de la protéine VP3 des bocavirus humains HBoV1, HBoV3 et HBoV4. Les structures montrent la conservation du cœur structural de type β -barrel caractéristique des parvovirus et la disposition générale des boucles de surface. (B) Représentation tridimensionnelle de la protéine VP3 du bocavirus bovin (BPV), utilisée comme référence comparative, illustrant la conservation globale de l'architecture structurale au sein du genre Bocaparovirus. (C) Superposition des structures de VP3, représentées par des tracés colorés distincts, faisant apparaître les régions variables de surface VR-I à VR-IX. Les boucles présentent des variations conformationnelles entre les différents bocavirus.

L'ensemble de ces protéines virales, en particulier les protéines non structurales, coopère étroitement avec les facteurs cellulaires de l'hôte afin d'assurer la réplication du génome viral, qui constitue une étape clé du cycle infectieux du bocavirus humain.

F. Réplication

Le bocavirus humain de type 1 est un parvovirus à ADN simple brin capable de se répliquer de manière autonome dans les cellules humaines, principalement au niveau de

l'épithélium respiratoire (26). Contrairement à d'autres parvovirus, sa réplication repose sur une interaction étroite avec des facteurs cellulaires et sur l'activation des voies de signalisation de la réponse aux lésions de l'ADN (DDR) (27). Les mécanismes des génotypes de HBoV2 à HBoV4 demeurent à ce jour moins bien caractérisés.

L'infection débute par l'attachement du virion à la surface apicale des cellules épithéliales respiratoires ciliées via des récepteurs d'entrée encore non identifiés (figure 8 étape 1), suivi d'une internalisation par endocytose (étape 2).

L'infection est limitée aux épithéliums différenciés et polarisés. La permissivité des épithéliums respiratoires humains différenciés et de la lignée MA104, contrastant avec l'absence d'infection productive observée dans d'autres lignées cellulaires, suggère que l'entrée virale dépend de facteurs cellulaires spécifiques exprimés dans certains contextes tissulaires (28,29). Les déterminants moléculaires de l'attachement restent inconnus.

Aucune interaction spécifique avec des glycanes de surface courants, incluant l'acide sialique, le galactose, le GlcNAc ou les protéoglycanes à héparane sulfate, n'a été démontrée à ce jour (17). L'implication de ces structures comme facteurs d'attachement initiaux ou cofacteurs a été évoquée, sans confirmation expérimentale. L'hypothèse d'un facteur d'entrée spécifique exprimé par les épithéliums respiratoires différenciés reste donc ouverte.

Le virus transite ensuite par l'endosome précoce puis l'endosome tardif (étapes 2-3), où des modifications conformationnelles de la capside permettent l'exposition de déterminants fonctionnels nécessaires à la poursuite du cycle infectieux (24).

L'ADN viral simple brin est ensuite transféré vers le noyau (étapes 4-5), où il est converti en une forme double brin transcriptionnellement active par les enzymes cellulaires. Cette conversion constitue une étape indispensable à l'initiation de la transcription et de la réplication virale.

La réplication s'amorce au niveau des structures terminales en épingle à cheveux du génome viral. L'extrémité droite (OriR) constitue le principal site d'initiation (étape 6). La protéine non structurale majeure NS1 reconnaît spécifiquement cette région et exerce une activité endonucléase de type nickase permettant le clivage du génome viral (25), initiant un mécanisme de réplication de type *rolling hairpin*, caractéristique des *Parvoviridae* (11,18). L'extrémité gauche (OriL) intervient dans la poursuite du cycle réplcatif, lors de la résolution des formes intermédiaires de l'ADN viral et de la ré-initiation des cycles successifs (17,20).

L'expression de NS1 entraîne une activation marquée de la réponse aux dommages de l'ADN (étapes 7a-7b), impliquant les kinases ATM, ATR et DNA-PKcs (27). NS1 interagit avec la protéine cellulaire Ku70 (30), favorisant le recrutement du complexe Ku70/Ku80 et de la protéine RPA (étape 8a). Cette activation coordonnée des voies de réparation de l'ADN crée un environnement nucléaire favorable à la synthèse et à la stabilisation des intermédiaires réplcatifs.

L'ARN non codant BocaSR intervient dans le compartiment nucléaire (étape 8b), où il participe à la régulation de l'expression génique virale et à la réplication de l'ADN viral, contribuant ainsi à l'efficacité de la réplication du HBoV1 (17).

La protéine NP1 intervient ensuite en recrutant et en détournant des protéines cellulaires impliquées dans la réparation de l'ADN, comme Ku70 et RPA70 (30). Elle joue un rôle déterminant dans la régulation de l'épissage des ARN viraux (16).

À partir du génome viral double brin, la transcription génère un pré-ARNm unique (étape 9). Celui-ci est exporté vers le cytoplasme, où débute la traduction des protéines virales (étape 10). Les protéines virales synthétisées sont ensuite importées dans le noyau (étape 11). Les transcrits viraux subissent un épissage alternatif et une polyadénylation différentielle (étapes 12-16), permettant la production coordonnée des protéines non structurales (NS1 à NS4, NP1) et structurales (VP1 à VP3) (31).

Les protéines structurales s'assemblent dans le noyau pour former les capsides virales (étape 17), dans lesquelles est encapsidé le génome viral simple brin nouvellement synthétisé (étape 18). Les virions matures sont ensuite transportés vers la périphérie cellulaire puis hors de la cellule infectée (étapes 19-20).

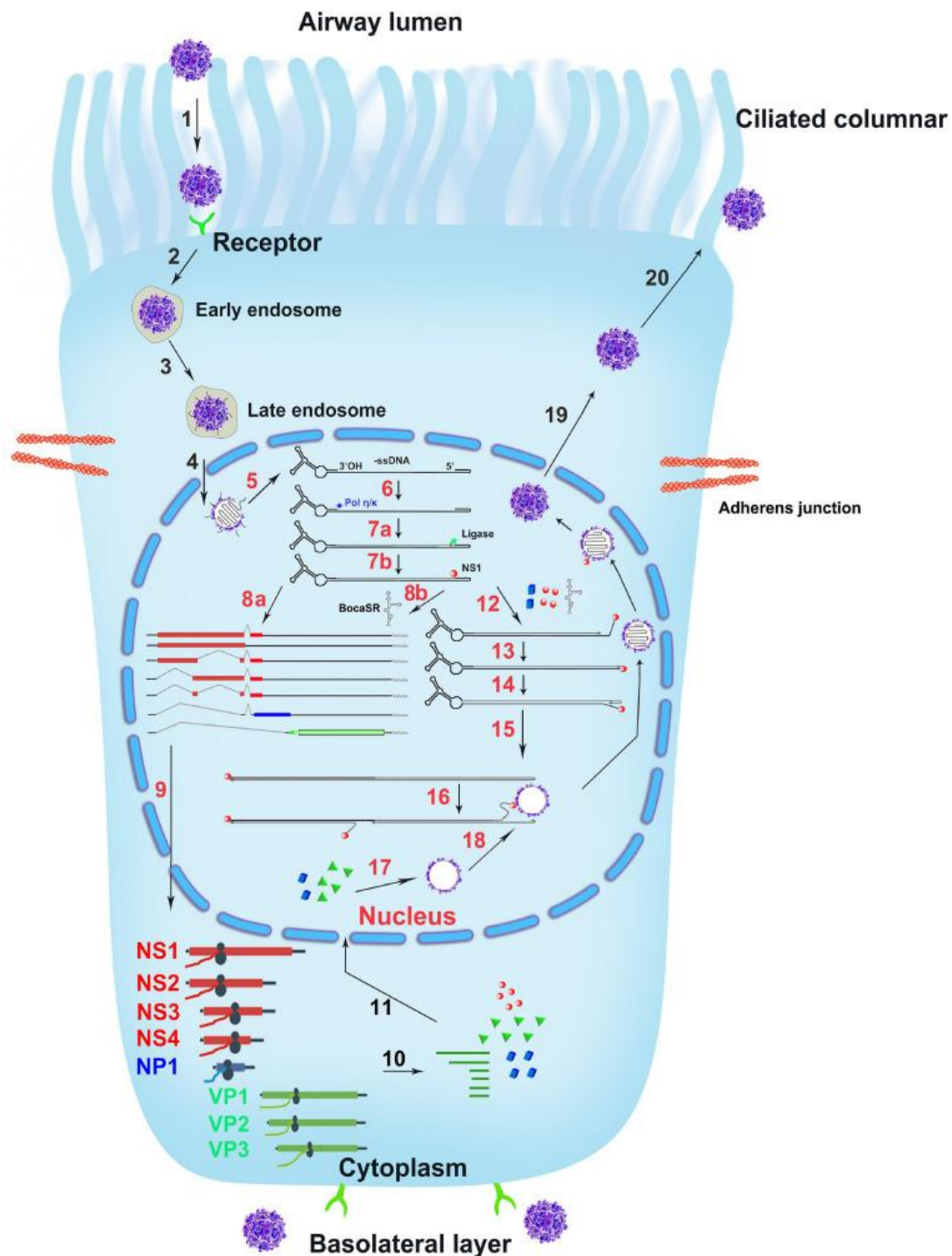


Figure 8. Cycle infectieux et réplication du bocavirus humain de type 1 dans une cellule épithéliale respiratoire ciliée. D'après Shao et al. (17).

Ainsi, la réplication du HBoV1 repose sur une coordination étroite entre NS1, NP1, l'ARN non codant BocaSR et les voies cellulaires de la DDR. Cette dépendance à une activation prolongée des mécanismes de réparation de l'ADN constitue une caractéristique structurante du cycle réplicatif du HBoV1 (27,30,32).

G. Physiopathologie

La physiopathologie du bocavirus humain reste partiellement élucidée, mais plusieurs mécanismes cellulaires et immunologiques permettent de mieux comprendre les conséquences de l'infection, en particulier pour le génotype HBoV1 (33).

L'infection par le HBoV1 entraîne des altérations structurales marquées de l'épithélium respiratoire, avec mort cellulaire épithéliale, rupture des jonctions intercellulaires, perte des cils et hypertrophie cellulaire (26,34). Ces modifications altèrent la barrière épithéliale et favorisent une réponse inflammatoire locale, avec infiltration cellulaire et libération de cytokines pro-inflammatoires (35).

Sur le plan immunitaire, le HBoV1 induit une réponse innée locale au niveau de l'épithélium respiratoire, associant activation de la voie de l'interféron de type I, inflammation de la muqueuse respiratoire et mort cellulaire. NP1 en atténue l'efficacité en inhibant la transcription de l'IFN- β et la translocation nucléaire de STAT1 phosphorylé, ce qui réduit l'expression des gènes stimulés par l'interféron et peut favoriser le maintien de la réplication virale (26,36,37).

Dans un second temps, l'infection induit une réponse immunitaire adaptative caractérisée par l'activation des lymphocytes T CD4⁺ et la production d'anticorps spécifiques (33,38).

Les anticorps pourraient favoriser l'entrée du virus dans certaines cellules immunitaires, en particulier les lymphocytes B et les monocytes, via un mécanisme d'*antibody-*

dependent enhancement (ADE), susceptible de participer à la persistance tissulaire du virus (21). Le HBoV1 est en effet capable de persister dans les sécrétions respiratoires et dans les tissus lymphoïdes des voies aériennes supérieures, en particulier au niveau des amygdales et des végétations adénoïdes, où il a été retrouvé au sein des centres germinatifs. Cette persistance tissulaire pourrait favoriser le maintien d'une activité virale de bas niveau ou intermittente et être associée à la détection prolongée d'ARNm viral et du génome viral chez certains patients (37).

À ce jour, les mécanismes précis de cette persistance, ainsi que d'une éventuelle reprise d'activité virale, restent incertains et ne permettent pas de conclure à une véritable latence suivie de réactivation au sens virologique strict (21,39).

H. Diagnostic virologique du bocavirus humain

1. Place du diagnostic virologique en pratique clinique en France

Dans le champ des infections respiratoires basses, le diagnostic virologique ne relève pas d'un dépistage de routine dans les formes non compliquées. En France, le rapport d'évaluation de la HAS 2024 relatif à l'intérêt des tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) multiplex dans les infections respiratoires basses et les recommandations de la SFM 2025 réservent l'utilisation de ces techniques à des situations ciblées, principalement hospitalières, dont le résultat est susceptible de modifier la prise en charge ou les mesures d'isolement. Elles sont surtout réalisées en cas d'infection respiratoire aiguë justifiant une prise en charge hospitalière, de risque de forme grave, notamment chez les patients immunodéprimés, de prise en charge en réanimation, ou, dans certaines pneumonies aiguës communautaires, lorsque la documentation virologique ou la recherche d'un germe atypique peut avoir un impact clinique (40,41).

Le bocavirus humain de type 1 n'est pas recherché de manière ciblée, mais apparaît le plus souvent comme un virus co-détecté au sein de certains panels multiplex respiratoires, ce qui complique l'interprétation clinique de sa détection (9).

2. Méthode de référence : la PCR

La PCR qualitative respiratoire constitue la méthode de référence pour la détection du bocavirus humain en pratique clinique courante. Réalisée à partir d'un prélèvement respiratoire, le plus souvent un écouvillonnage nasopharyngé, elle s'intègre aux panels multiplex respiratoires reposant sur l'amplification et la détection de séquences spécifiques du génome viral (9).

Sur le plan analytique, cette technique présente une excellente sensibilité, permettant la détection de faibles charges virales. Son principal enjeu réside dans l'interprétation clinique des résultats, en raison de la persistance prolongée de l'ADN viral dans les sécrétions respiratoires après l'infection aiguë, parfois pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois (42,43). Cette persistance rend plus délicate l'interprétation d'un résultat positif isolé.

La détection du HBoV1 est fréquemment associée à celle d'autres virus respiratoires (44). Cette coexistence constitue une caractéristique importante de son profil diagnostique. Lorsque la valeur de Ct (*cycle threshold*) est disponible, son analyse peut contribuer à l'interprétation du résultat. Un Ct bas, traduisant une charge virale plus élevée, est davantage observé en cas de mono-détection et semble plus compatible avec une infection aiguë (45). L'interprétation du Ct doit toutefois rester prudente et ne fait pas l'objet d'un consensus en pratique courante (9,45).

3. Types de prélèvements

Le diagnostic virologique du bocavirus humain repose sur l'analyse de différents types d'échantillons, adaptés à la présentation clinique et au site exploré. Leur choix participe à la pertinence diagnostique et à l'interprétation du résultat (15).

a) Sécrétions respiratoires

Les prélèvements des voies respiratoires constituent le support principal du diagnostic virologique du HBoV1. L'aspiration rhinopharyngée et l'écouvillonnage nasopharyngé représentent les prélèvements de première intention, en particulier chez le nourrisson et le jeune enfant, en lien avec le tropisme préférentiel du virus pour l'épithélium respiratoire (39).

En milieu hospitalier, en cas de formes respiratoires basses sévères, des prélèvements des voies respiratoires profondes tels que les aspirations bronchiques ou les lavages broncho-alvéolaires peuvent être réalisés. La détection du HBoV1 dans ces prélèvements ne permet pas, à elle seule, de conclure à une atteinte respiratoire basse imputable au virus (11,43).

Le HBoV1 peut être détecté dans des prélèvements des voies respiratoires hautes et basses, mais la persistance possible du virus dans les sécrétions nasopharyngées impose une interprétation prudente des résultats (35).

b) Selles

La détection du bocavirus humain dans les selles concerne principalement les géotypes HBoV2, HBoV3 et HBoV4, décrits dans des études les associant à des tableaux de

gastro-entérite (2–4). Cette recherche repose sur des techniques de PCR et reste hors du champ du diagnostic de routine en France.

c) Sang

La mise en évidence de l'ADN du bocavirus humain dans le sang, traduisant une virémie, a été décrite lors d'infections aiguës, principalement chez le jeune enfant (38,46). Cette détection repose sur des techniques de PCR et reste principalement rapportée dans des études de recherche (47).

La virémie est inconstante, ce qui limite l'intérêt diagnostique des prélèvements sanguins pris isolément (38). En cas de détection positive, la virémie peut constituer un argument en faveur d'une infection active, sans que son absence n'exclue formellement une infection aiguë (38).

4. Méthodes complémentaires et approches innovantes

Plusieurs approches diagnostiques ont été développées afin d'améliorer la distinction entre infection aiguë et persistance virale. Ces méthodes relèvent de contextes spécialisés ou de recherche et ne sont pas utilisées en routine diagnostique, comme le souligne une revue récente consacrée au bocavirus humain (35).

La détection des ARN messagers viraux par RT-PCR constitue un argument en faveur d'une réplication virale active, car elle reflète l'expression du génome viral dans les cellules infectées. L'ARNm viral apparaît comme un marqueur plus spécifique d'une activité virale en cours que la simple détection de l'ADN viral (37).

Les méthodes sérologiques ont été utilisées à des fins de recherche. Leur utilisation en routine est limitée par une forte séroprévalence dans la population générale et par l'absence de standardisation des tests disponibles (38).

Enfin, l'amplification isotherme par recombinaise polymérase, couplée à une détection par CRISPR-Cas12a, illustre le développement d'approches innovantes offrant des performances prometteuses pour une détection rapide de l'ADN du bocavirus humain de type 1 (48).

La figure 9 illustre la cinétique des principaux marqueurs virologiques et immunologiques au cours d'une primo-infection à HBoV1, NPA désignant un aspirat nasopharyngé, la virémie correspondant à la présence d'ADN viral dans le sang, et les IgM et IgG à la réponse sérologique au cours de l'infection.

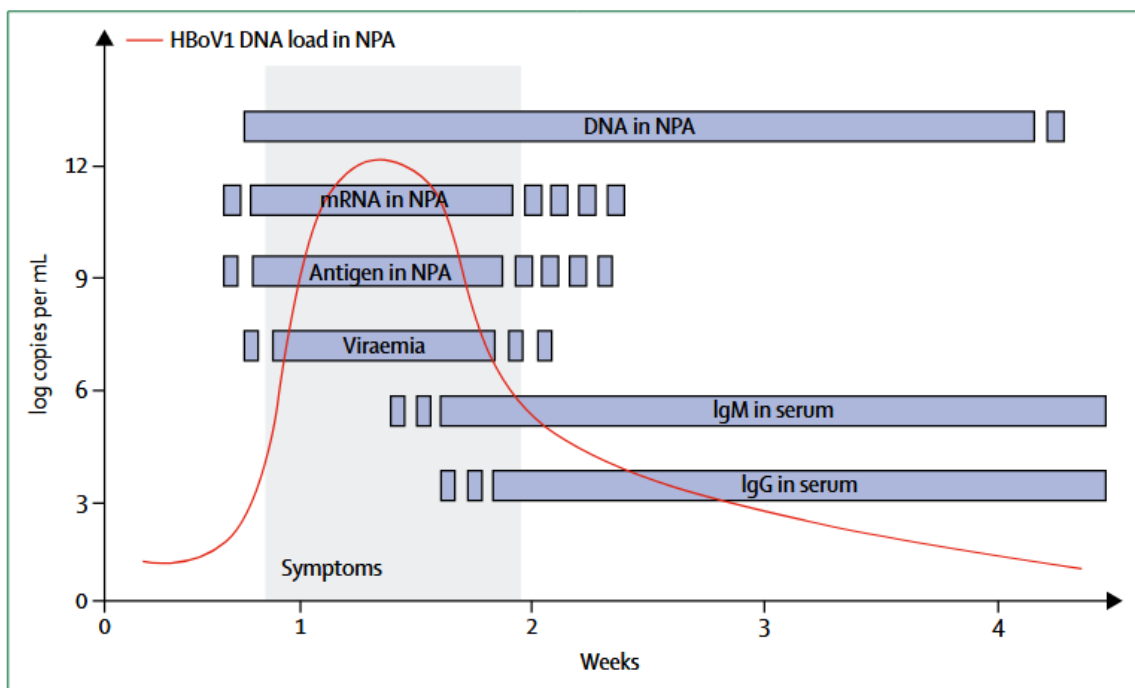


Figure 9. Cinétique des principaux marqueurs virologiques et immunologiques au cours d'une primo-infection à bocavirus humain de type 1. D'après Christensen et al. (44).

II. INFECTIONS À BOCAVIRUS HUMAIN : UNE ASSOCIATION CLINIQUE FRÉQUENTE ET AMBIGUË

A. Épidémiologie

Le mode de transmission du bocavirus humain de type 1 n'est pas clairement établi. Les données disponibles sont compatibles avec une transmission respiratoire, probablement par gouttelettes et contact rapproché, sans démonstration formelle de ces modalités (9,44). Cette hypothèse repose sur la prédominance des détections dans les prélèvements nasopharyngés et sur la fréquence des infections respiratoires aiguës chez le nourrisson et le jeune enfant (9,44).

La période d'incubation du HBoV1 n'est pas précisément définie. Une revue récente propose une incubation de quelques jours, pouvant atteindre deux semaines, mais cette estimation reste hypothétique et ne repose pas sur une mesure clinique directe (35). Son évaluation est compliquée par la fréquence des détections asymptomatiques et par la persistance prolongée de l'ADN viral dans les voies respiratoires (35,49,50). Les données sont encore plus limitées pour les géotypes HBoV2, HBoV3 et HBoV4, ce qui ne permet pas de préciser leur éventuelle période d'incubation (9,15,33).

L'identification des géotypes 2, 3 et 4 du bocavirus humain dans les prélèvements fécaux a conduit à évoquer un possible tropisme entérique et une transmission oro-fécale de ces géotypes (4). L'interprétation de ces données reste complexe en raison de la fréquence des co-détections avec d'autres pathogènes entériques et de l'absence de démonstration d'une répllication intestinale active spécifiquement attribuable au bocavirus humain (9,11).

1. Répartition selon l'âge et le sexe

Les premières descriptions du bocavirus ont montré qu'il est majoritairement détecté chez le nourrisson et le jeune enfant, en particulier avant l'âge de cinq ans. Les cas observés chez l'adulte semblent plus rares (1,9).

Plusieurs études rapportent un pic de détection avant l'âge de deux ans, période compatible avec la primo-infection (9,44). Cette prédominance chez l'enfant est observée dans plusieurs études cliniques d'infections respiratoires aiguës associées au HBoV (51,52), y compris dans une étude chinoise menée entre 2017 et 2023 chez 20 181 patients présentant un syndrome pseudo-grippal, dans laquelle le taux de détection était de 1,0 % chez les sujets de moins de 18 ans contre 0,1 % chez les adultes, et où 92,9 % des cas positifs concernaient des enfants de moins de 5 ans (53). Cette prédominance pédiatrique est retrouvée dans une surveillance multicentrique menée entre 2012 et 2021 chez 13 109 patients présentant une infection respiratoire aiguë, dans laquelle 93,48 % des cas positifs concernaient des enfants de moins de 5 ans (54).

Cette distribution était déjà observée dans les premières séries pédiatriques, avec des détections concentrées dans les premières années de vie, comme l'illustre la figure 10.

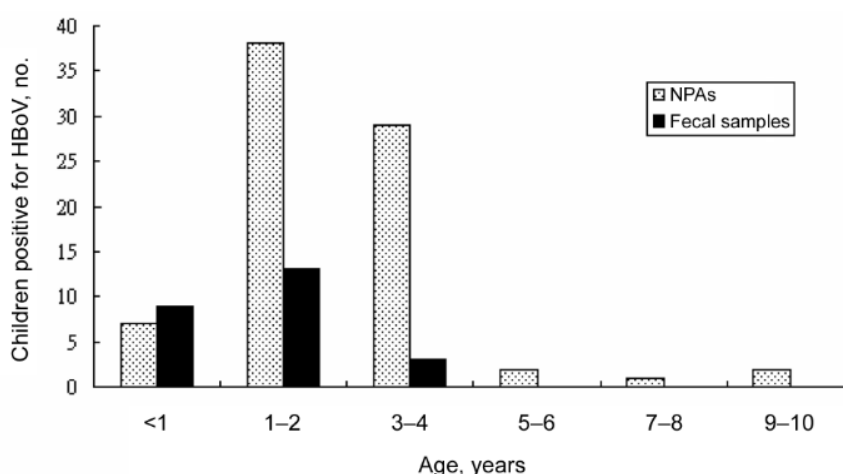


Figure 10. Répartition par âge des détections du bocavirus chez l'enfant. D'après Lau et al. (55).

La concentration des cas dans les premières années de vie est soutenue par une synthèse de données issues d'études publiées entre 2005 et 2019, qui estime la prévalence globale du bocavirus humain à 13 % (IC 95 % : 9-17 %) dans les prélèvements respiratoires d'enfants de moins de deux ans présentant une bronchiolite aiguë (56).

Les taux de détection respiratoire du HBoV rapportés dans les travaux publiés varient selon les études et les régions. À titre d'exemple, ils atteignent 28,1 % chez des enfants hospitalisés pour infection respiratoire aiguë à Qingdao (à l'est de la Chine) (57), 8,66 % dans une série pédiatrique britannique rétrospective de prélèvements nasopharyngés initialement négatifs pour les autres virus respiratoires testés en routine (58), 10,0 % chez des enfants hospitalisés pour pneumonie communautaire à Ningxia (nord-ouest de la Chine) (59) et 4,4 % chez des enfants hospitalisés en France pour infection respiratoire (39). Cette variabilité observée dans la littérature peut s'expliquer par des différences de population, de type de prélèvement, de critères d'inclusion et de méthodes diagnostiques. La place du bocavirus humain parmi les virus détectés en pédiatrie au cours des infections respiratoires aiguës est confortée par une étude espagnole menée sur huit saisons chez 3 275 enfants hospitalisés, où il occupait le quatrième rang des virus respiratoires détectés (9,9 %), derrière le virus respiratoire syncytial (39,8 %), le rhinovirus (30,6 %) et l'adénovirus (15 %) (52).

À l'âge adulte, la détection par PCR est nettement moins fréquente que chez l'enfant (35,53). Cette moindre fréquence de détection chez l'adulte est cohérente avec la séroprévalence élevée observée dès la petite enfance, suggérant que la primo-infection survient précocement au cours de la vie (5,38).

Concernant le sexe, les données disponibles ne montrent pas de différence constante de détection du HBoV. Les résultats sont hétérogènes selon les études, avec parfois une légère prédominance masculine, sans différence statistiquement significative lorsqu'elle

est analysée (9,33,54,60). À titre d'exemple, dans une cohorte de 1 153 patients présentant une infection respiratoire aiguë, recrutés entre janvier 2021 et décembre 2023, le taux de détection était de 7,62 % chez les hommes contre 5,93 % chez les femmes, sans différence significative ($p = 0,258$) (60).

Ainsi, le sexe ne paraît pas constituer un déterminant épidémiologique majeur de la détection du HBoV dans la littérature, contrairement à l'âge, qui apparaît comme un facteur beaucoup plus discriminant.

2. Populations particulières

a) Comorbidités pédiatriques

Des détections de HBoV1 ont été rapportées chez des enfants présentant des comorbidités, notamment l'asthme et d'autres pathologies respiratoires chroniques, des cardiopathies congénitales, ainsi que des pathologies neuromusculaires, oncologiques ou immunologiques (9,33,44).

Chez ces enfants, la détection de HBoV1 doit être interprétée avec prudence, car elle peut correspondre à une co-détection ou à une persistance prolongée de l'ADN viral dans les voies respiratoires, sans démontrer à elle seule que le virus est responsable de l'épisode clinique (33,43).

Dans le cas de l'asthme, la littérature décrit surtout des épisodes d'exacerbation obstructive associés à la détection du HBoV, plutôt qu'un facteur de risque indépendant clairement établi d'infection à HBoV (33,61).

La prématurité est évoquée parmi ces terrains particuliers, mais les données disponibles restent limitées et hétérogènes. Dans une série pédiatrique hospitalière, des antécédents de prématurité (<37 SA) étaient rapportés chez 10 des 32 enfants positifs pour le HBoV

inclus dans l'analyse clinique, soit 31,3 % (62). Une série belge a par ailleurs décrit plusieurs cas de mono-détection du HBoV chez des nourrissons prématurés hospitalisés en unité néonatale (63), mais la prématurité n'apparaît pas à ce jour comme un facteur indépendant de sévérité clairement établi dans les infections à HBoV (64,65). Un cas fatal a été décrit chez un enfant de 18 mois né grand prématuré, atteint d'une maladie pulmonaire chronique de la prématurité, chez lequel une infection à HBoV1 a été considérée comme probablement impliquée dans l'évolution clinique (66).

b) Adulte et immunodépression

Chez l'adulte, la détection du bocavirus humain par PCR est peu fréquente et son interprétation doit rester prudente, la positivité pouvant correspondre à une détection fortuite ou à une persistance virale plutôt qu'à une infection aiguë active (15,35).

Les observations rapportées concernent surtout des contextes cliniques particuliers, le plus souvent en milieu hospitalier, incluant des situations d'immunodépression (15,35).

Dans une cohorte sud-coréenne de 2 221 adultes admis en réanimation pour pneumonie sévère, 11 cas associés au HBoV ont été identifiés (0,5 %), tous chez des patients porteurs de comorbidités sévères, dont 5 des 11 patients étaient immunodéprimés (67).

Un cas clinique de pneumonie sévère a été rapporté chez une femme de 28 ans immunodéprimée, traitée pour un lymphome et présentant une aplasie médullaire prolongée, avec détection du HBoV dans le lavage broncho-alvéolaire et absence d'autre agent infectieux identifié (68).

3. Saisonnalité et circulation virale

La littérature indique que le bocavirus humain, en particulier HBoV1, est détecté tout au long de l'année, avec une circulation plus marquée en hiver et au printemps dans les régions à climat tempéré (9,15,33). Dans certaines régions subtropicales, la distribution saisonnière du HBoV paraît différente de celle observée dans les régions tempérées, avec deux pics de prévalence rapportés, l'un entre juin et septembre et l'autre entre novembre et décembre (33).

L'intensité et le moment de survenue des pics de détection varient selon les années. En Europe, plusieurs études rapportent une augmentation des détections entre l'automne et le printemps, avec des profils variables selon les séries et le marqueur virologique étudié (52,69). Dans une étude conduite en Espagne entre 2005 et 2013, le HBoV était détecté chaque année, avec des pics hivernaux d'amplitude variable selon les saisons (52).

Une étude menée en Norvège chez près de 4 900 enfants hospitalisés pour infection respiratoire aiguë sur une période de 11 ans illustre cette différence de saisonnalité par rapport à d'autres virus respiratoires, en montrant une circulation du HBoV1 tout au long de l'année, avec des fluctuations saisonnières modérées, moins marquées que celles du VRS (figure 11). Dans cette étude, le profil saisonnier différait selon le marqueur virologique : la détection de l'ARNm du HBoV1, considéré comme un marqueur d'infection active, était plus fréquente en automne et en hiver, tandis que celle de l'ADN viral prédominait en hiver et au printemps (69).

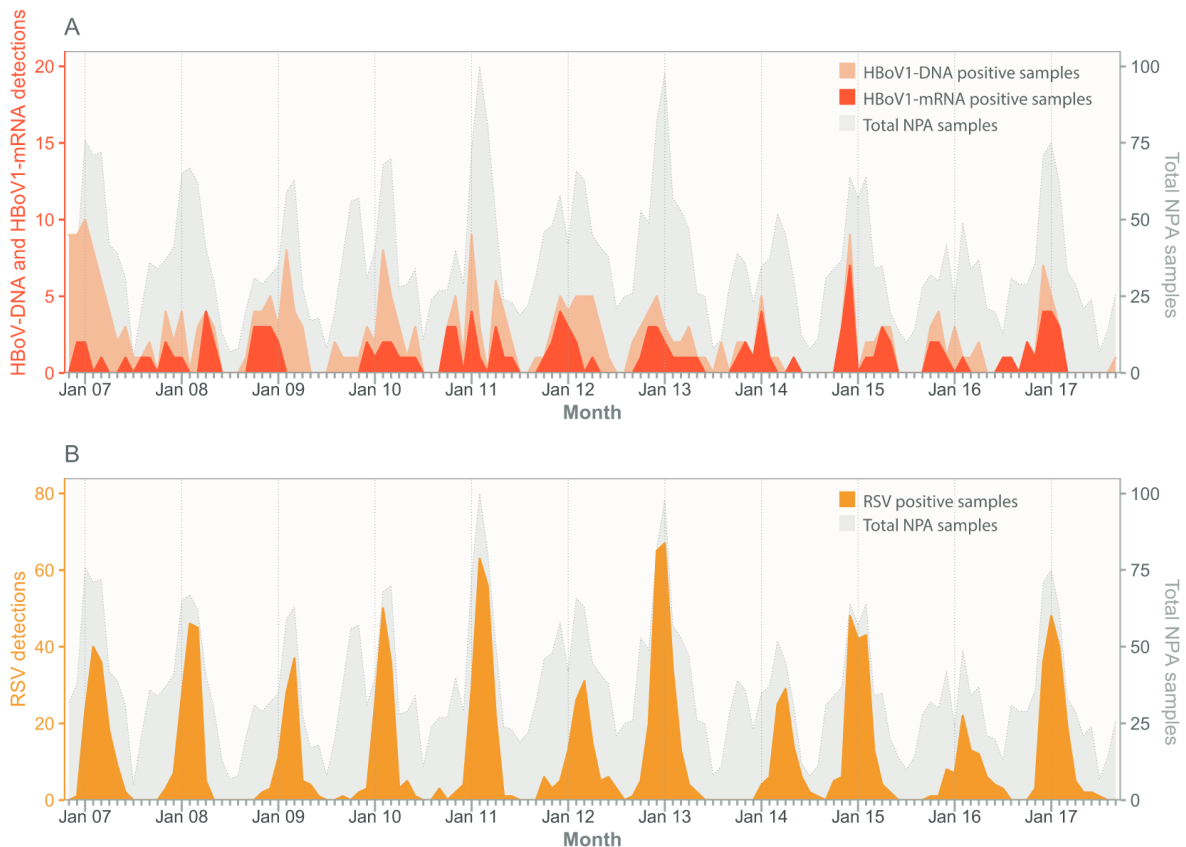


Figure 11. Saisonnalité des détections de HBoV1 comparée au virus respiratoire syncytial chez des enfants hospitalisés à l'hôpital St. Olavs en Norvège entre novembre 2006 et octobre 2017. D'après Jalving et al. (69).

B. Expression clinique

1. Atteinte ORL et fièvre

Les atteintes des voies respiratoires supérieures constituent une présentation clinique fréquente chez le nourrisson et le jeune enfant lors d'une détection de bocavirus humain de type 1 (33,44). Les premières séries cliniques décrivent surtout des tableaux de rhinorrhée, évocateurs d'infections ORL bénignes (51).

La fièvre est fréquemment observée au cours des infections à HBoV, rapportée dans environ deux tiers des cas dans certaines séries pédiatriques hospitalières (52,70).

Ces tableaux cliniques sont globalement superposables aux autres infections respiratoires virales aiguës et ne comportent pas de signe clinique spécifique du HBoV1 (33).

L'évolution est le plus souvent spontanément favorable (44). Une otite moyenne aiguë peut également être observée (44).

2. Atteintes obstructives des voies aériennes inférieures

Les atteintes obstructives des voies aériennes inférieures touchent les voies aériennes intrathoraciques, en particulier les bronches et les bronchioles, sans atteinte prédominante du parenchyme pulmonaire.

Cliniquement, elles se manifestent le plus souvent par une toux, une gêne respiratoire à prédominance expiratoire et des sibilants diffus à l'auscultation. Chez le nourrisson, elles peuvent s'accompagner de polypnée et de signes de lutte respiratoire (tirage, battement des ailes du nez, balancement thoraco-abdominal).

La détection du HBoV1 a été associée à des bronchiolites, à des épisodes de sibilances (wheezing) et à des exacerbations aiguës d'asthme (33,44). Dans une étude prospective incluant 166 enfants âgés de 2 à 15 ans hospitalisés pour exacerbation aiguë sévère d'asthme, le HBoV a été détecté chez 21 patients (12,7 %), contre 1 sur 50 (2 %) chez des enfants ayant un asthme stable suivis en ambulatoire, ce qui suggère une association entre détection du HBoV et exacerbation asthmatique aiguë (71). De même, dans une revue de la littérature consacrée aux exacerbations aiguës d'asthme, la prévalence moyenne de détection du bocavirus au cours de ces épisodes a été estimée à 6,9 %, très inférieure à celle du rhinovirus (42,1 %) (72), mais compatible avec un rôle contributif dans certains épisodes obstructifs (33,61).

Dans une cohorte prospective espagnole d'enfants hospitalisés pour infection respiratoire aiguë, la catégorie diagnostique la plus fréquemment rapportée parmi les 80 cas de mono-

détection de HBoV regroupait le wheezing récurrent ou l'exacerbation d'asthme (47 cas), devant les pneumonies (18 cas) et les bronchiolites aiguës (12 cas) (52).

Dans une étude rétrospective récente portant sur des enfants hospitalisés pour pneumonie avec détection de HBoV, le wheezing était significativement plus fréquent dans les formes sévères et restait indépendamment associé à la sévérité après analyse multivariée (64).

L'évolution est le plus souvent favorable sous traitement symptomatique. Des formes plus sévères ont néanmoins été décrites, notamment chez le nourrisson, avec une hypoxémie pouvant nécessiter une oxygénothérapie (33), mais aussi au cours d'exacerbations aiguës d'asthme, avec parfois un recours prolongé à l'oxygène, voire une admission en soins intensifs (71).

3. Pneumonies aiguës

Les pneumonies aiguës correspondent à une atteinte infectieuse du parenchyme pulmonaire, intéressant les compartiments alvéolaires et interstitiels. En pratique, des chevauchements sémiologiques avec les atteintes obstructives des voies aériennes inférieures sont possibles.

Dans les infections associées à la détection du bocavirus humain, elles peuvent se manifester par une fièvre, une toux, une tachypnée et parfois des signes de lutte respiratoire ou des anomalies auscultatoires focales, sans spécificité propre (51,55,70).

Une baisse de la SpO₂ peut objectiver une hypoxémie, traduisant une altération de l'hématose. Dans ce contexte, elle peut résulter de l'atteinte parenchymateuse, mais ce signe de gravité reste non spécifique et peut également s'observer dans les atteintes bronchiolaires (73).

Des formes sévères avec insuffisance respiratoire peuvent être observées, justifiant une hospitalisation et parfois un support respiratoire, en particulier chez les jeunes enfants ou en cas de comorbidités respiratoires ou cardiaques (33).

Dans des cohortes récentes d'enfants hospitalisés pour pneumonie avec détection du HBoV, les formes sévères ou compliquées représentaient 13,2 à 22 % des cas et étaient associées à une hospitalisation plus prolongée ainsi qu'à davantage d'arguments de gravité clinique et radiologique (64,74).

Parmi les complications décrites, dans une étude multicentrique rétrospective publiée en 2026 et portant sur 191 enfants hospitalisés pour pneumonie communautaire avec détection du bocavirus, la bronchite plastique, complication obstructive bronchique caractérisée par la formation de moulages endobronchiques, était associée aux formes sévères et constituait un facteur de risque indépendant de SCAP (74).

Chez l'adulte, les formes sévères rapportées restent rares et concernent surtout des patients à risque, notamment porteurs de comorbidités sévères ou d'une immunodépression (15,35,67). Dès 2006, un premier cas documenté d'infection respiratoire sévère à HBoV a été rapporté chez une adulte immunodéprimée de 28 ans atteinte d'un lymphome T/B sous chimiothérapie, chez qui l'ADN du HBoV a été mis en évidence rétrospectivement dans le LBA lors d'un épisode de pneumonie atypique sévère pour lequel aucun autre agent infectieux n'avait été identifié (68).

4. Données radiologiques associées

Les données radiologiques disponibles ne mettent pas en évidence d'aspect spécifique associé au bocavirus humain. Dans des séries pédiatriques hospitalières de nourrissons et de jeunes enfants avec détection respiratoire du HBoV, les anomalies les plus souvent

rapportées incluent un épaississement péri-bronchique, des infiltrats interstitiels ou en plages, une distension thoracique et des atélectasies (9).

Ces anomalies, non spécifiques, sont compatibles avec les aspects radiologiques observés au cours des infections virales respiratoires pédiatriques et ne permettent pas d'orienter spécifiquement vers le HBoV1.

L'imagerie thoracique conserve toutefois un intérêt pour l'évaluation de la sévérité et la recherche de complications. Dans une étude rétrospective rapportée en 2025 chez des enfants hospitalisés pour pneumonie avec détection du HBoV, le pneumothorax était significativement plus fréquent dans les formes sévères (9,1 % vs 1,0 %), alors que la condensation pulmonaire, l'atélectasie et l'épanchement pleural ne différaient pas significativement entre formes sévères et non sévères (64). Dans une étude multicentrique rétrospective publiée en 2026, les formes sévères étaient plus souvent associées à certaines anomalies radiologiques, notamment une condensation parenchymateuse, une atélectasie, un épanchement pleural et un pneumomédiastin (74).

La figure 12 illustre à titre d'exemple l'un de ces aspects radiologiques non spécifiques.

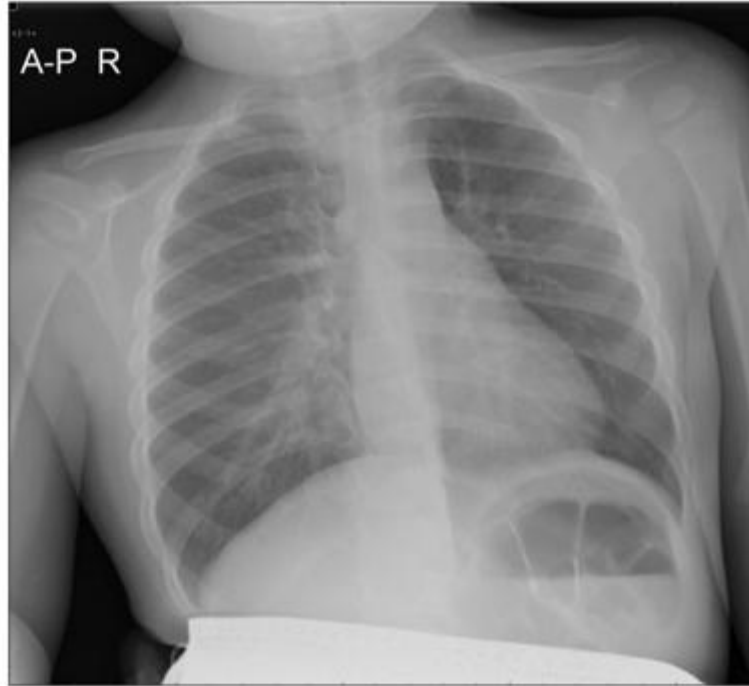


Figure 12. Radiographie thoracique chez un jeune enfant montrant des infiltrats interstitiels au cours d'une pneumonie associée à HBoV1. D'après Jartti et al. (9).

5. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge des infections associées à la détection du bocavirus humain de type 1 repose sur des mesures symptomatiques, comme pour la majorité des viroses respiratoires de l'enfant. Aucun traitement antiviral spécifique validé contre le HBoV n'est actuellement disponible (33).

Elle comprend notamment la désobstruction rhinopharyngée et le maintien des apports hydriques et alimentaires, en particulier dans les tableaux de bronchiolite du nourrisson (57,73).

En cas de détresse respiratoire, un support respiratoire peut être nécessaire, avec recours à l'oxygénothérapie standard puis, en cas d'aggravation ou d'échec, à une oxygénothérapie nasale à haut débit ou à la CPAP, conformément aux recommandations

de la Haute Autorité de Santé pour la bronchiolite aiguë du nourrisson (73). La détection du HBoV1 ne modifie pas à elle seule la stratégie thérapeutique (33).

L'antibiothérapie n'est pas indiquée sur la seule base d'une positivité du bocavirus humain et doit être réservée aux situations où une surinfection bactérienne est suspectée ou documentée (33).

Les approches antivirales ciblant des protéines virales essentielles, notamment NS1, ainsi que les stratégies vaccinales restent expérimentales et ne disposent à ce jour d'aucune validation clinique (15,17).

6. Clinique digestive

Bien que le HBoV soit principalement impliqué dans les infections respiratoires, des manifestations digestives concomitantes ont également été rapportées. Dans une étude brésilienne menée chez des patients présentant une infection respiratoire aiguë, une diarrhée était observée chez 10 des 48 patients positifs pour le HBoV, soit 20,8 % (37), tandis qu'une cohorte hospitalière chinoise d'enfants présentant une infection respiratoire aiguë rapportait des vomissements ou une diarrhée chez 8,9 % des enfants positifs pour le HBoV (57).

Ces manifestations digestives, principalement décrites dans des contextes respiratoires concomitants, incluent surtout diarrhée et vomissements (9,37,57).

Les génotypes HBoV2, HBoV3 et HBoV4 sont détectés dans les prélèvements fécaux et ont été associés à des tableaux de gastro-entérite aiguë (3,4).

En revanche, dans le cas du HBoV1, la détection dans les selles au cours d'épisodes respiratoires concomitants est habituellement considérée comme secondaire à la déglutition de sécrétions nasopharyngées plutôt que comme le reflet d'une infection digestive primaire (9). La signification des manifestations digestives associées au HBoV1

reste discutée et pourrait, dans certains cas, relever d'une détection concomitante du virus au cours d'un épisode respiratoire plutôt que d'un véritable tropisme digestif (9,15).

C. Co-détections

En pratique clinique, le bocavirus humain est le plus souvent identifié dans des panels de PCR multiplex respiratoires réalisés pour l'exploration d'infections respiratoires aiguës. Cette modalité diagnostique s'accompagne d'une fréquence élevée de co-détections avec d'autres virus respiratoires (9,52,69).

1. Fréquence des co-détections

Les co-détections sont très fréquentes dans les infections à HBoV1. Dans les séries pédiatriques d'infection respiratoire, elles concernent le plus souvent trois quarts des cas et peuvent dépasser 80 % selon les cohortes et les méthodes diagnostiques (15,33,52). Cette fréquence n'est pas constante d'une étude à l'autre. À titre d'exemple, une série chinoise a rapporté une prédominance des mono-détections, observées dans 81,2 % des cas, contre 18,8 % de co-détections (53).

Cette variabilité est également illustrée par une surveillance multicentrique menée entre 2012 et 2021, dans laquelle 55,6 % des détections de HBoV correspondaient à des co-détections. Leur fréquence est passée de 44 % sur la période 2012-2019 à 62,5 % en 2020, puis à 70,4 % en 2021 (54).

Dans la littérature, les virus les plus souvent associés au HBoV1 sont le virus respiratoire syncytial (VRS), le rhinovirus et l'adénovirus (33,52,69).

Une étude prospective espagnole conduite entre 2005 et 2013 chez 3 275 enfants hospitalisés pour infection respiratoire a retrouvé 319 détections de HBoV, dont 239 co-

détections virales (75 %) et 80 mono-détections (25 %) (52). Dans cette étude, les co-détections les plus fréquentes avec le HBoV concernaient le VRS, le rhinovirus et l'adénovirus, avec une prédominance du VRS (figure 13). Les auteurs rapportaient également, comme l'illustre cette figure, la place du bocavirus humain comme le quatrième virus respiratoire le plus fréquemment détecté dans cette population pédiatrique, derrière le VRS, le rhinovirus et l'adénovirus.

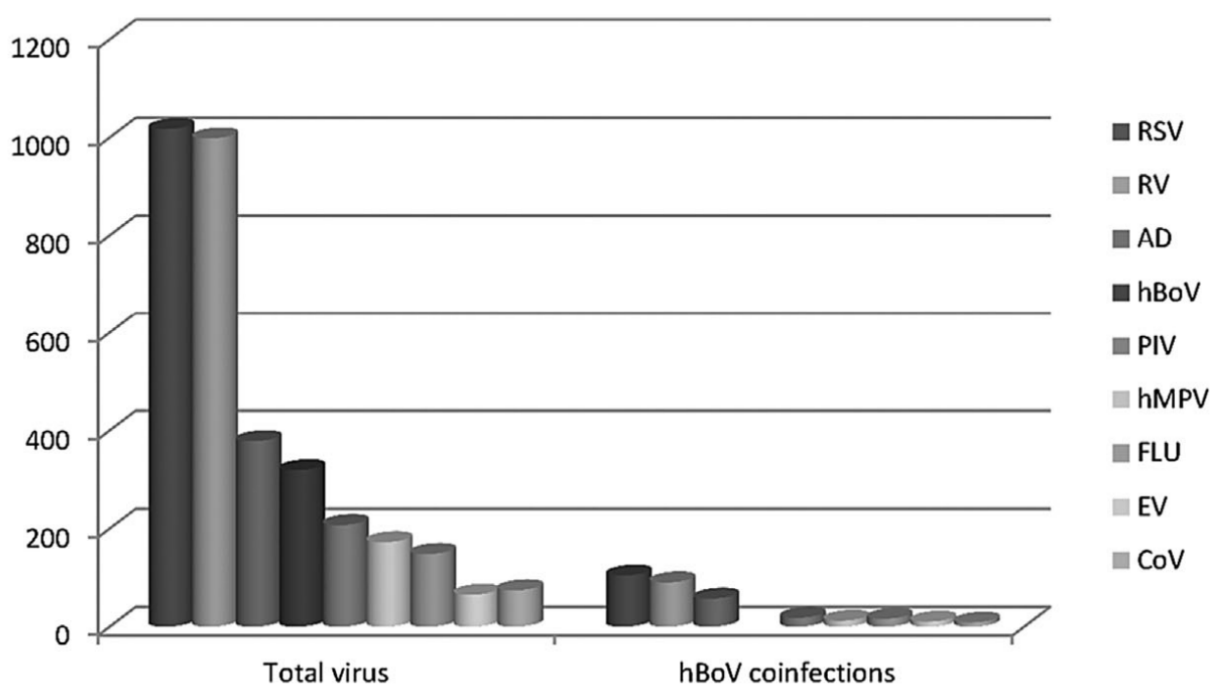


Figure 13. Principaux virus respiratoires identifiés (à gauche) et co-détectés avec le bocavirus humain (à droite). D'après Calvo et al. (52).

Par comparaison avec le VRS, le bocavirus humain apparaît plus souvent détecté en association avec d'autres virus respiratoires. Les prélèvements positifs à HBoV1 comportaient plus fréquemment d'autres virus respiratoires que les prélèvements positifs pour le VRS, ce qui renforce l'idée d'un profil de co-détection particulièrement marqué pour le bocavirus humain de type 1 (figure 14) (69).

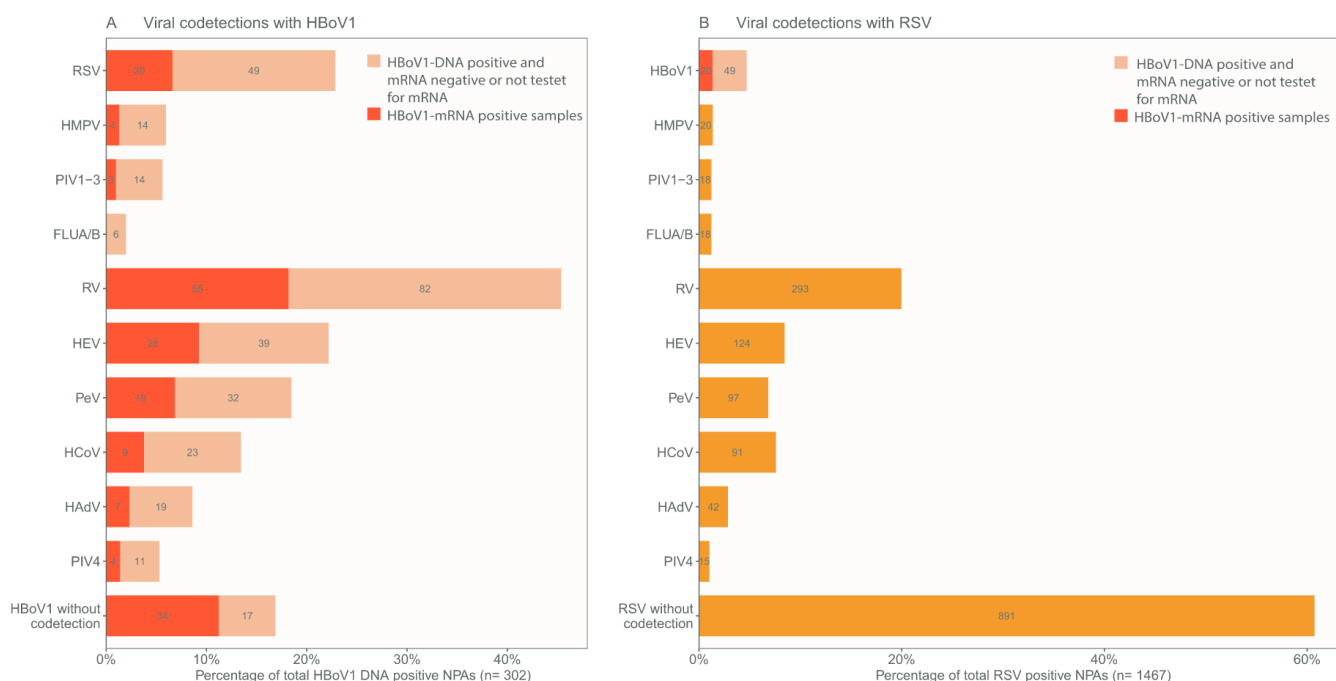


Figure 14. Co-détections virales associées au bocavirus humain de type 1 (HBoV1) et au virus respiratoire syncytial (VRS). D'après Jalving et al. (69).

Cette fréquence élevée de co-détections alimente la discussion sur la place du HBoV1 dans un épisode respiratoire aigu : agent causal, cofacteur interagissant avec d'autres virus respiratoires, ou virus persistant détecté de manière incidente (33,35,46). Ces hypothèses ne s'excluent pas, et leur plausibilité dépend du contexte clinique, virologique et temporel.

L'interprétation est aussi influencée par un biais de sélection : les cohortes hospitalières et le recours à des panels virologiques étendus augmentent la fréquence observée des co-détections (33,46).

Outre les co-détections virales, quelques travaux ont exploré la présence concomitante de bactéries potentiellement pathogènes dans les prélèvements des voies respiratoires. Dans l'étude de Qingdao, menée sur une saison hivernale de trois mois, des bactéries potentiellement pathogènes des voies aériennes supérieures ont été détectées par PCR multiplex sur des écouvillons nasopharyngés chez 39 des 56 patients HBoV positifs, soit 69,6 % (57). Cette détection n'était associée à aucune différence clinique, biologique ou

radiologique significative entre les patients HBoV positifs avec ou sans bactérie détectée. Les auteurs rappelaient qu'une PCR positive sur prélèvement des voies aériennes supérieures peut correspondre à une colonisation ou à une contamination et ne suffit pas à démontrer un rôle pathogène bactérien. Ces résultats doivent donc être interprétés avec prudence (figure 15) (57).

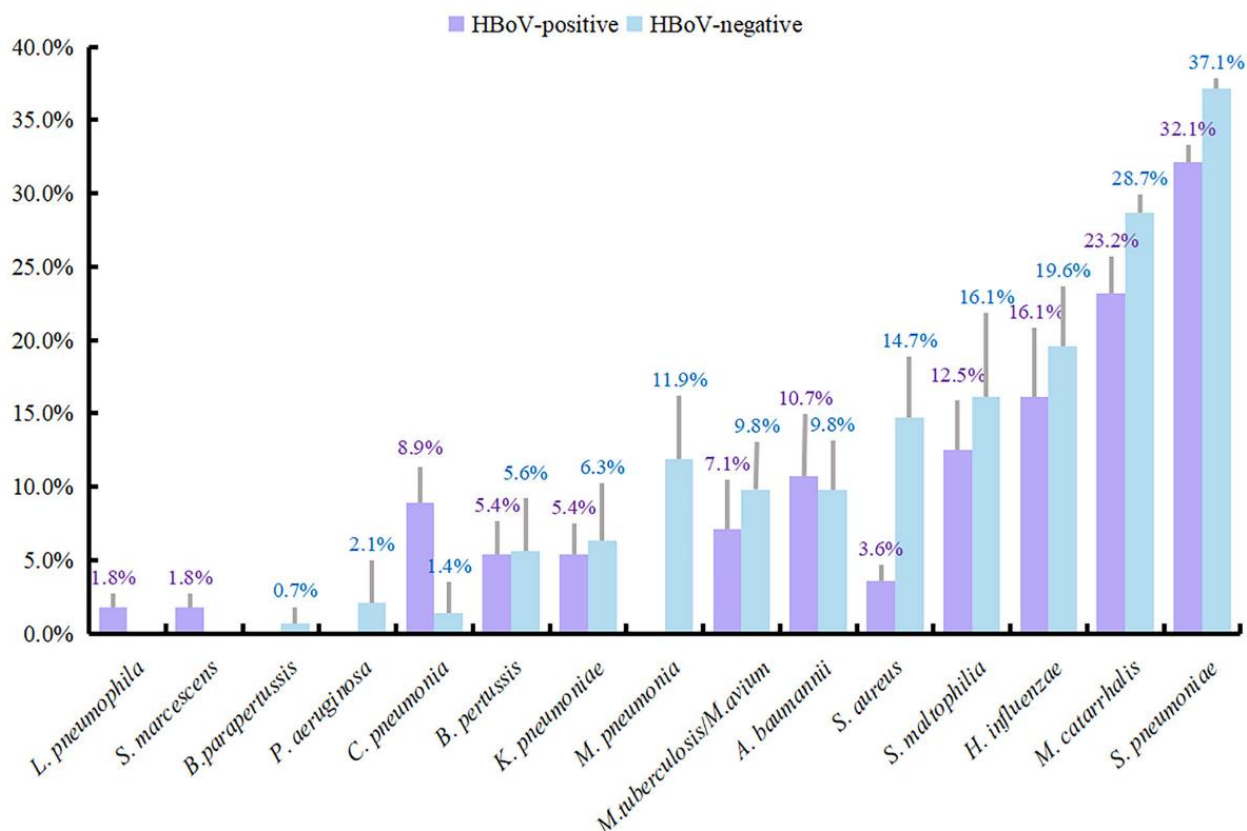


Figure 15. Répartition des bactéries respiratoires détectées par PCR sur écouvillons nasopharyngés selon la détection du bocavirus humain. D'après Wang et al. (57).

Dans une autre série hospitalière incluant 878 enfants de moins de 14 ans pris en charge pour pneumonie communautaire, le HBoV était détecté chez 88 enfants à partir de prélèvements des voies respiratoires inférieures obtenus par aspiration (10,0 %). Parmi ces 88 enfants positifs à HBoV, 76 présentaient une co-détection avec d'autres virus (86,4 %), 29 une co-détection avec *Mycoplasma pneumoniae* (33,0 %) et 24 une co-détection

bactérienne autre que *M. pneumoniae* (27,3 %), ces catégories n'étant pas exclusives (59).

En somme, la fréquence élevée des co-détectons virales constitue un élément central de l'interprétation du HBoV1 dans la littérature, tandis que les détectons bactériennes concomitantes apparaissent plus secondaires et moins bien documentées.

2. Persistance virale et détecton asymptomatique

Des études communautaires et hospitalières montrent que l'ADN du bocavirus humain peut persister pendant plusieurs semaines à plusieurs mois après un épisode aigu, y compris chez des enfants asymptomatiques, avec une détecton parfois fluctuante d'un prélèvement à l'autre (42,43,50).

Le génome viral a été identifié dans les tissus lymphoïdes des voies aériennes supérieures, en particulier les amygdales et les végétations adénoïdes, sous forme d'ADN circulaire épisomal. Cette observation soutient l'hypothèse de réservoirs anatomiques susceptibles d'entretenir une détecton prolongée en dehors d'un épisode infectieux aigu (21,75).

Les études de suivi suggèrent que les manifestations cliniques sont surtout associées à la primo-infection, alors que les détectons ultérieures ne montrent pas d'association symptomatique aussi nette (42,76). De telles détectons peuvent relever d'une persistance prolongée, d'une immunoactivation secondaire ou d'une réinfection possible. Ces données expliquent en partie que la détecton d'ADN viral ne corresponde pas systématiquement à une infection respiratoire active.

Sur le plan diagnostique, la PCR met en évidence un génome viral sans distinguer à elle seule une réplication active d'une persistance post-infectieuse. En l'absence d'arguments complémentaires tels qu'une charge virale élevée, la détecton d'ARN messager viral, une

virémie ou une séroconversion récente, l'imputabilité causale d'une détection isolée reste incertaine (37,38,69).

Cette limite diagnostique constitue l'un des principaux déterminants du débat sur le pouvoir pathogène du bocavirus humain (9,33).

3. Impact clinique

La fréquence élevée des co-détectations complique l'évaluation du rôle pathogène propre du HBoV dans les infections respiratoires aiguës. Plusieurs études pédiatriques hospitalières ont analysé l'impact clinique de ces co-détectations, notamment en termes de durée d'hospitalisation et de sévérité respiratoire (57,69).

Dans l'ensemble, les données ne mettent pas en évidence d'augmentation nette de la sévérité associée à la seule détection du HBoV. Dans une cohorte d'enfants hospitalisés pour infection respiratoire aiguë, la durée d'hospitalisation était légèrement plus longue chez les patients positifs à HBoV, sans différence significative. Les auteurs soulignent que la majorité des cas positifs pour le HBoV correspondaient à des co-détectations virales et qu'aucun cas sévère, aucune ventilation mécanique ni aucune admission en soins intensifs n'ont été observés dans ce groupe, ce qui limite l'interprétation en faveur d'une sévérité propre au HBoV (57).

La fréquence élevée des co-détectations ainsi que la difficulté à distinguer persistance prolongée et infection active limitent fortement l'interprétation de ces associations (33,69).

La détection de l'ADN du bocavirus humain par PCR dans les prélèvements respiratoires ne constitue donc pas, à elle seule, un marqueur fiable d'infection active ni d'imputabilité causale et doit être interprétée en tenant compte du contexte virologique et, lorsque cela est possible, de marqueurs plus spécifiques d'infection active (33,49).

Aucun profil biologique spécifique et reproductible n'a été identifié à ce jour dans les épisodes avec co-détection de HBoV. Dans une cohorte chinoise d'enfants hospitalisés, aucune différence significative n'était retrouvée pour certains paramètres usuels, notamment la numération leucocytaire (57).

Au total, les données disponibles ne permettent pas d'établir une association constante entre la détection du HBoV et des formes plus sévères, mais l'interprétation de son impact clinique reste limitée par la fréquence des co-détections et la difficulté à distinguer infection active et persistance virale.

D. Marqueurs d'interprétation

1. Charge virale

Plusieurs études ont évalué l'intérêt de la quantification du génome du bocavirus humain comme marqueur d'infection aiguë. Les charges virales élevées sont plus fréquemment observées chez des patients symptomatiques et associées à des marqueurs d'infection active, tels que la virémie ou la détection d'ARN messenger viral (44,46).

Ces associations restent toutefois inconstantes, et aucun seuil consensuel ne permet de distinguer de manière fiable une infection aiguë d'un portage prolongé (35).

La comparabilité des résultats est limitée par l'hétérogénéité des méthodes de détection et de quantification utilisées : PCR qualitative ou quantitative en temps réel, modalités variables d'expression des charges virales (copies/mL, copies/μg d'ADN ou valeurs de Ct) et diversité des types de prélèvements analysés, principalement respiratoires mais aussi sanguins ou fécaux (46,47). De plus, une charge virale élevée peut renforcer la plausibilité d'une infection active dans certains contextes, sans constituer un marqueur discriminant validé d'infection aiguë ni de sévérité clinique.

La valeur d'une PCR positive pour le HBoV1 dépend du niveau de charge virale. Le cycle threshold (Ct) constitue un indicateur indirect de cette charge.

Dans une cohorte pédiatrique suédoise, la distribution saisonnière des détections de HBoV1 variait selon le niveau de Ct. Les détections à forte charge virale ($Ct < 25$) étaient plus concentrées en hiver, alors que les détections à plus faible charge virale ($Ct \geq 25$) étaient observées sur une période plus étendue, à dominante hiverno-printanière (figure 16). Ce profil est compatible avec l'hypothèse selon laquelle les Ct faibles correspondent plus souvent à une infection aiguë récente, tandis que les Ct plus élevés peuvent davantage refléter une détection incidente liée à la persistance post-infectieuse de l'ADN viral (45).

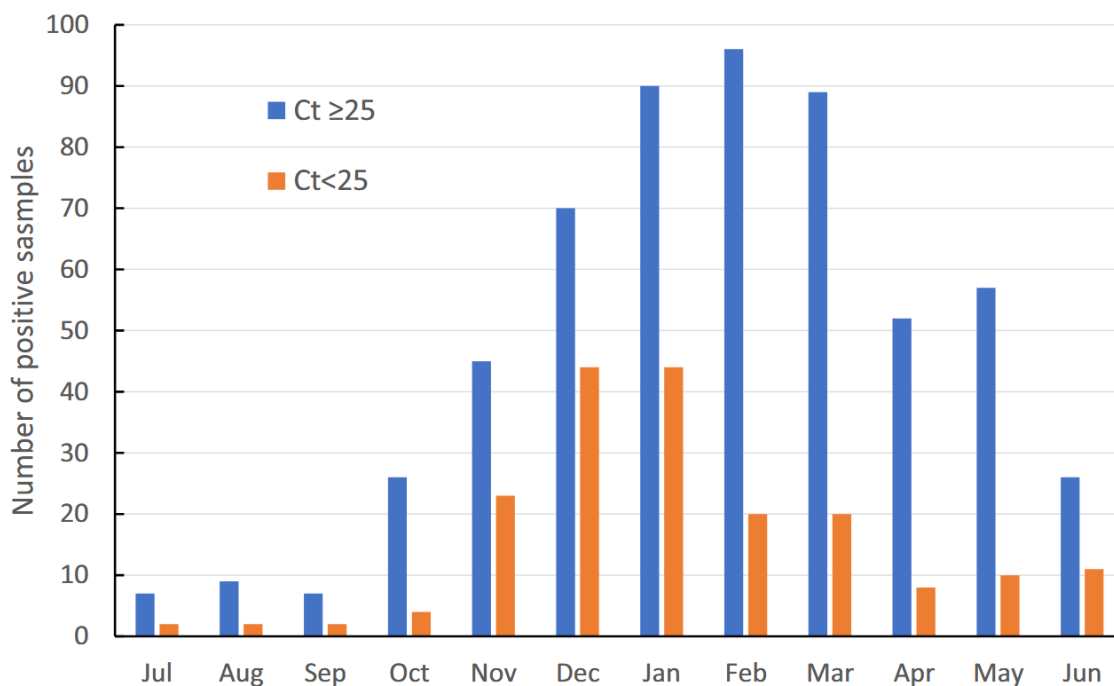


Figure 16. Distribution saisonnière des détections de HBoV1 selon la charge virale à Stockholm (Suède). D'après Oldhoff et al. (45).

2. Marqueurs biologiques

Les paramètres biologiques rapportés lors d'infections respiratoires aiguës avec détection du bocavirus humain ne mettent pas en évidence de profil inflammatoire spécifique. Chez l'enfant hospitalisé avec détection respiratoire du HBoV, la CRP et la numération leucocytaire peuvent être normales ou modérément augmentées, sans profil biologique distinctif clairement individualisé par rapport aux autres viroses respiratoires pédiatriques (33,57).

Des augmentations modérées mais significatives de la lactate déshydrogénase (LDH) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ont été rapportées chez des enfants hospitalisés pour infection respiratoire aiguë avec détection du HBoV, sans qu'un profil biologique spécifique puisse être retenu (57).

Sur le plan immunologique, la littérature suggère une activation conjointe de médiateurs Th1 et Th2. Des concentrations élevées d'IFN- γ , d'IL-2 et d'IL-4 ont été rapportées dans les aspirations nasopharyngées d'enfants présentant une bronchiolite associée au HBoV, et des travaux in vitro ont montré qu'une stimulation de lymphocytes T CD4+ par des particules pseudo-virales de HBoV1 augmentait la sécrétion d'IFN- γ , d'IL-10 et d'IL-13 (33). Ces données soutiennent l'hypothèse d'une réponse immunitaire mixte, susceptible de contribuer à la clairance virale mais aussi à certains épisodes de sibilances ou à des exacerbations d'asthme, possiblement en lien avec la composante Th2 pro-inflammatoire, sans qu'un profil immunologique spécifique puisse être retenu à ce jour (33).

Les mécanismes proposés sont synthétisés dans la figure 17. Les données disponibles évoquent un équilibre entre les mécanismes de clairance antivirale et ceux favorisant la persistance virale. Les protéines non structurales NS1, NS1-70 et NP1 participeraient à l'échappement immunitaire en inhibant certaines voies de signalisation du TNF- α et de l'interféron de type I. Parallèlement, une diminution de réponses immunitaires locales

impliquant à la fois les axes Th17 et Treg a été rapportée, compatible avec une altération de l'homéostasie immunitaire locale susceptible de favoriser la persistance virale. De leur côté, les protéines de capside VP1 et VP2 constituent les principales cibles de la réponse adaptative. Une forte séroprévalence des IgG dirigées contre VP1 a été rapportée, tandis que la réponse cellulaire dirigée contre VP2 semble principalement médiée par des lymphocytes T CD4+, avec une production accrue d'IFN- γ dans les données disponibles (33). Cette polarisation mixte pourrait contribuer au contrôle de l'infection et à certaines manifestations inflammatoires respiratoires, y compris aux exacerbations d'asthme, alors que les mécanismes d'échappement immunitaire du HBoV1 pourraient favoriser sa persistance dans les centres germinatifs des tissus lymphoïdes adéno-amygdaliens, principalement dans les lymphocytes B et les monocytes, avec synthèse d'ARNm viral sans réplication productive détectable (21,33).

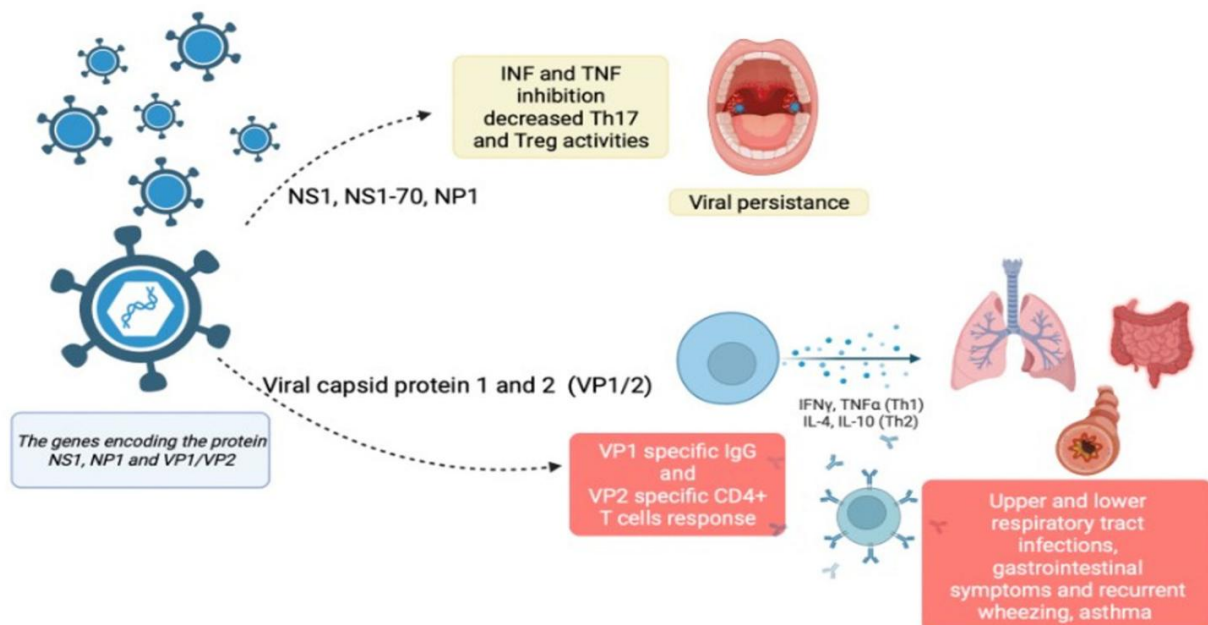


Figure 17. Modèle des interactions entre réplication virale et réponse immunitaire associées à l'infection par le bocavirus humain. D'après Trapani et al. (33).

Les travaux récents en biologie moléculaire montrent que la réplication du HBoV dépend étroitement des mécanismes cellulaires de réponse aux dommages de l'ADN (DDR) et de l'état du cycle cellulaire (27,30,77). Cette interaction fournit une base biologique plausible à la persistance du génome viral dans certains réservoirs tissulaires et au maintien prolongé de la détection virale (21,75). Des modèles expérimentaux décrivent une induction de la réponse inflammatoire et une altération de la barrière épithéliale respiratoire, mécanismes susceptibles de contribuer à la survenue de bronchiolite, de sibilances ou d'exacerbations d'asthme chez l'enfant (26,33).

L'ensemble de ces données apporte des arguments biologiques en faveur d'un rôle pathogène du bocavirus humain, sans qu'aucun marqueur inflammatoire ou immunologique isolé ne permette, en pratique, d'attribuer à lui seul les manifestations cliniques observées au HBoV (33).

3. Marqueurs d'infection active

Plusieurs travaux ont cherché à distinguer une infection active à bocavirus humain d'un simple portage prolongé à l'aide de marqueurs plus spécifiques que la seule détection de l'ADN viral par PCR (46,47,69).

Dans une étude hospitalière monocentrique norvégienne menée entre 2006 et 2017 chez des enfants hospitalisés pour infection respiratoire, 130 des 274 prélèvements positifs pour l'ADN du HBoV1 analysés étaient également positifs pour l'ARNm viral (47,4 %), confirmant que la simple détection d'ADN ne correspond pas systématiquement à une réplication active. La positivité de l'ARNm était associée à une charge virale élevée et survenait plus fréquemment en cas de mono-détection ou de co-détection avec un seul autre virus qu'en cas de co-détection multiple (69). Dans cette étude, la co-détection avec

l'un des virus respiratoires du groupe 1, définis ici comme le VRS, le métapneumovirus humain, les virus parainfluenza 1 à 3 et les virus influenza A/B, était associée à une moindre probabilité de détection de l'ARNm du HBoV1. Cela suggère qu'en présence de ces virus, une positivité de l'ADN du HBoV1 correspond plus souvent à une persistance virale qu'à une infection active (69).

La détection d'un ARN messenger viral témoigne d'une activité transcriptionnelle et renforce l'hypothèse d'une infection active, sans être utilisée à ce jour en routine diagnostique.

Dans une cohorte prospective longitudinale de 87 nourrissons suivis dès la naissance, le début de l'infection primaire à HBoV1 était significativement associé à une nouvelle toux et à un recours plus fréquent aux consultations médicales (figure 18). Les épisodes fébriles montraient également un pic apparent autour de cet épisode initial, sans association statistiquement significative dans l'analyse principale. Sur la figure, les traits verticaux délimitent la fenêtre d'analyse centrée sur le début du premier épisode documenté de détection du HBoV1, allant de 7 jours avant à 7 jours après la première détection (42).

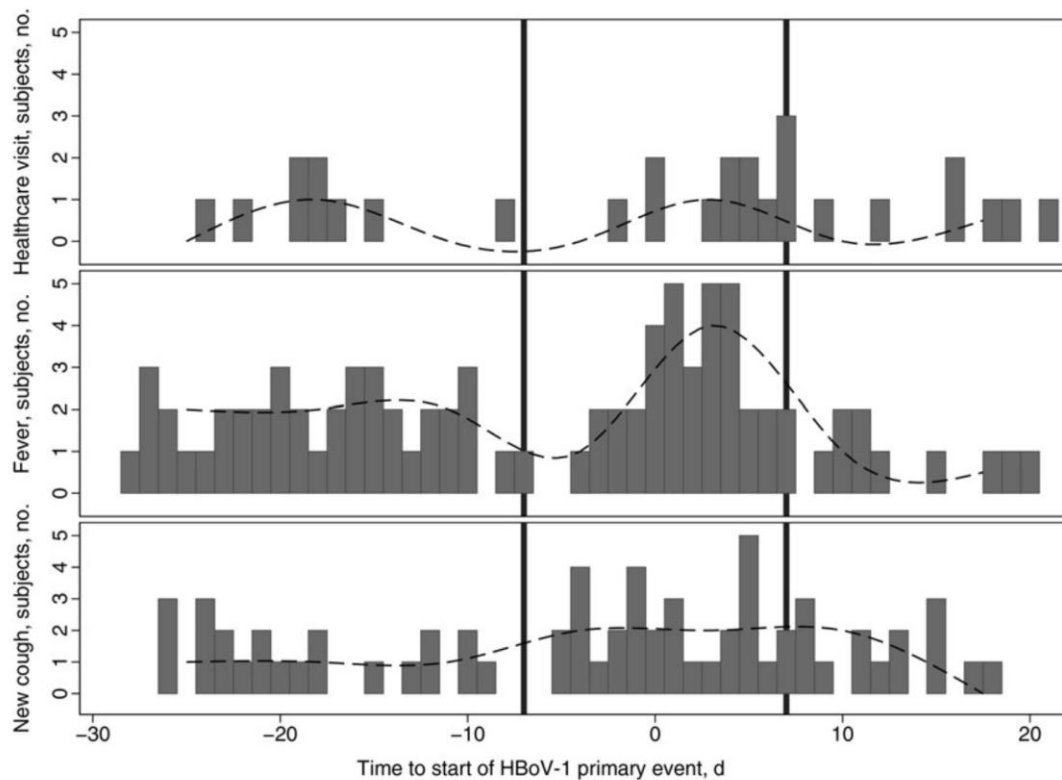


Figure 18. Distribution temporelle des consultations médicales, des épisodes fébriles et des nouveaux épisodes de toux autour du début de l'événement primaire à HBoV1. D'après Martin et al. (42).

En complément de ces données longitudinales, le cycle threshold (Ct) constitue un indicateur semi-quantitatif de la charge virale. Les détections uniques de HBoV1 sont plus fréquentes à Ct bas, correspondant à des charges virales élevées, alors que les co-détections prédominent à Ct élevés (figure 19). Ce profil est compatible avec une implication plus probable du HBoV1 dans les épisodes infectieux aigus à forte charge virale.

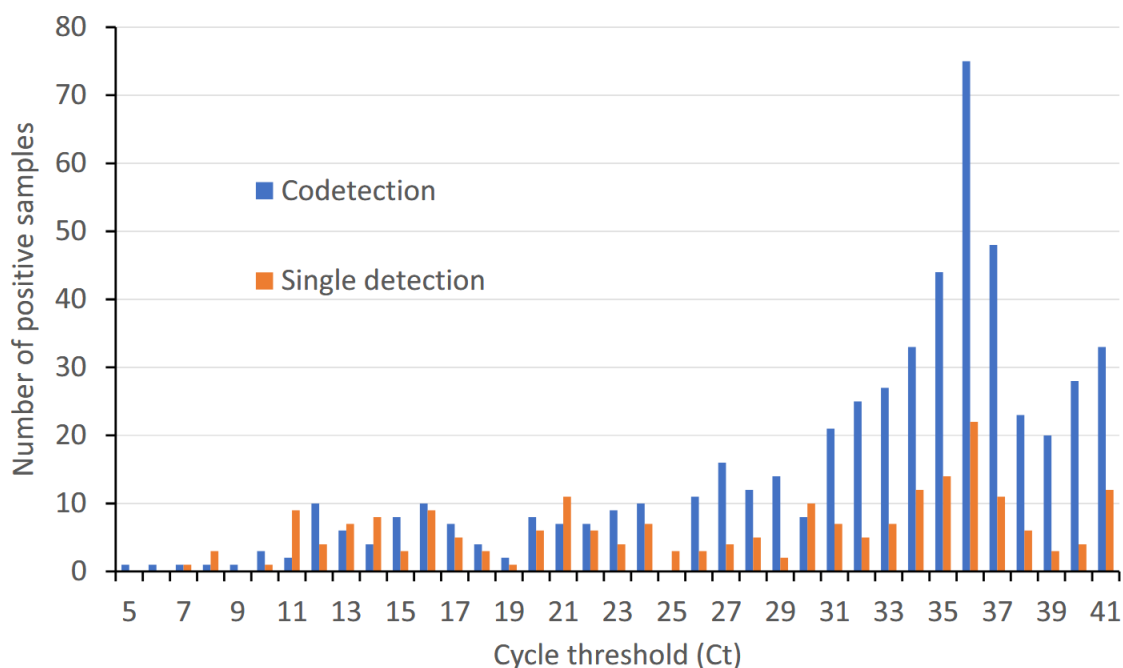


Figure 19. Répartition des détections de bocavirus humain de type 1 selon la charge virale et la présence de co-détections. D'après Oldhoff et al. (45).

Les charges virales élevées sont majoritairement observées en l'absence d'autre virus détecté, ce qui renforce l'hypothèse d'une infection aiguë à HBoV1, tandis que les co-détections associées à des Ct plus élevés évoquent plus souvent une persistance post-infectieuse de l'ADN viral (45).

E. Synthèse sur le pouvoir pathogène

L'interprétation initiale du bocavirus humain comme simple virus « passager » reposait surtout sur la fréquence des co-détections, sur la persistance prolongée de son génome dans les voies respiratoires et sur l'absence de démonstration causale solide (35,46,49). Toutefois, les données actuellement disponibles ne permettent plus de considérer le HBoV1 comme un simple virus détecté de manière incidente.

Plusieurs éléments convergent en faveur d'un pouvoir pathogène respiratoire plausible, en particulier chez le nourrisson et le jeune enfant : tropisme pour l'épithélium respiratoire,

capacité de réplication dans les cellules cibles, cohérence épidémiologique avec les infections respiratoires aiguës pédiatriques, association à des bronchiolites, des sibilances ou des exacerbations d'asthme, et lien plus étroit avec les épisodes symptomatiques en cas de charge virale élevée, de mono-détection ou de marqueurs d'infection active (9,33,44,45,69).

Même lorsqu'un marqueur plus spécifique d'infection active est retenu, la charge hospitalière liée au HBoV1 reste nettement inférieure à celle du VRS chez l'enfant de moins de 5 ans, avec un taux d'hospitalisation pour infections respiratoires basses environ 12 fois plus faible (69).

Cette interprétation doit toutefois rester prudente. La positivité d'une PCR ne constitue pas, à elle seule, une preuve d'infection active ni d'imputabilité causale. La fréquence des co-détections, la possibilité d'une persistance post-infectieuse prolongée et l'absence de corrélation constante entre détection de l'ADN viral et réplication active en limitent l'interprétation (21,35,42,43,46,69,75).

Ainsi, le HBoV1 apparaît comme un pathogène respiratoire plausible, dont l'imputabilité doit être discutée au cas par cas. Son interprétation repose sur un faisceau d'arguments convergents : cliniques, virologiques, biologiques et épidémiologiques, plutôt que sur la seule positivité de la PCR.

III. DONNÉES LOCALES AU CHU DE LILLE

Afin de compléter les données issues de la littérature, une analyse rétrospective des détections de bocavirus humain au CHU de Lille a été conduite à partir de prélèvements respiratoires analysés entre 2012 et 2024 par PCR multiplex respiratoire comprenant la recherche du bocavirus dans le cadre de la routine diagnostique virologique. L'objectif est de décrire les caractéristiques épidémiologiques locales du bocavirus humain, notamment sa circulation saisonnière et la fréquence des co-détections virales associées.

A. Méthodologie diagnostique

Les données locales présentées proviennent des prélèvements respiratoires analysés par la technique incluant la détection du bocavirus humain au CHU de Lille entre janvier 2012 et décembre 2024 dans le cadre de la prise en charge hospitalière des infections respiratoires.

Les prélèvements analysés comprennent des écouvillonnages nasopharyngés réalisés avec un milieu de transport UTM-RT, des aspirations rhinopharyngées, ainsi que, selon le contexte clinique, des lavages broncho-alvéolaires (LBA) ou des aspirations bronchiques.

La recherche des virus respiratoires est effectuée par PCR multiplex en temps réel. Dans le cadre de la routine diagnostique, l'extraction des acides nucléiques est réalisée de manière automatisée sur la plateforme *Microlab NIMBUS IVD (Hamilton)*, suivie d'une amplification et d'une détection sur le système *CFX96 (Bio-Rad)*.

Au laboratoire de virologie du CHU de Lille, la détection du bocavirus repose exclusivement sur des panels multiplex respiratoires commercialisés par Seegene : le

panel Anyplex II RV16 de 2012 à février 2016, puis l'Allplex Respiratory Panels 1, 2 et 3 depuis février 2016.

Ces panels ont permis l'identification des virus influenza A et B, des virus respiratoires syncytiaux A et B, des adénovirus, des métapneumovirus humains, des virus parainfluenza 1 à 4, des rhinovirus/entérovirus, des coronavirus saisonniers 229E, NL63 et OC43, ainsi que des bocavirus humains, sans distinction des génotypes.

Une valeur de Ct est générée par le système d'amplification et permet une estimation semi-quantitative de la charge virale, mais cette donnée n'est pas systématiquement transmise aux services cliniques.

Les analyses temporelles reposant sur une moyenne mobile centrée sur trois mois ont été restreintes à la période 2015-2024, les effectifs observés entre 2012 et 2014 étant trop faibles pour permettre une interprétation fiable des variations mensuelles.

Les analyses descriptives ont été réalisées sous Microsoft Excel®. Sous R version 4.5.1, une comparaison exploratoire des profils saisonniers pré- et post-COVID a été réalisée par test exact de permutation, et les proportions annuelles de détection du HBoV parmi l'ensemble des PCR multiplex respiratoires réalisées entre 2019 et 2022 ont été comparées à l'aide d'un test du χ^2 de comparaison de proportions. Au niveau des patients, la répartition selon le sexe a été comparée à une distribution théorique de 1:1 par un test du χ^2 d'ajustement, et la distribution des classes d'âge selon le sexe par un test du χ^2 d'indépendance.

B. Activité de la PCR multiplex respiratoire de routine

Afin de disposer d'une vue d'ensemble des données brutes annuelles issues de la PCR respiratoire multiplex Seegene, le tableau III présente le volume annuel des tests réalisés, le nombre de tests positifs tous virus confondus, la positivité globale et les détections annuelles de HBoV.

Tableau III. *Activité annuelle de la PCR respiratoire multiplex Seegene et détections de bocavirus humain au CHU de Lille, 2012-2024.*

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Tests réalisés, n	529	1073	1382	1818	2302	2213	2416	2885	2741	2586	3934	3660	4063
Tests positifs, n	160	472	602	859	1207	1268	1257	1220	552	741	1371	1412	1863
Positivité globale, %	30,3	44,0	43,6	47,3	52,4	57,3	52,0	42,3	20,1	28,7	34,9	38,6	45,9
Détections HBoV, n	2	11	16	46	73	115	112	62	56	57	66	71	129
HBoV / tests, %	0,38	1,03	1,16	2,53	3,17	5,20	4,64	2,15	2,04	2,20	1,68	1,94	3,17

Entre 2012 et 2024, le volume annuel des tests de PCR respiratoire multiplex dans le cadre de la routine diagnostique a augmenté. La positivité globale a progressé jusqu'en 2017, puis a nettement diminué en 2020 avant de remonter progressivement jusqu'en 2024. Les détections annuelles de HBoV ont augmenté jusqu'en 2017-2018, puis sont restées à des niveaux plus faibles entre 2019 et 2023, avant d'augmenter à nouveau en 2024, année au cours de laquelle le nombre brut de détections était le plus élevé. En revanche, le taux de détection du HBoV rapporté au nombre total de tests a atteint son

maximum en 2017, puis est resté plus faible sur la période 2019-2023 avant de remonter en 2024.

C. Description de la population

De 2012 à 2024, 732 patients ont présenté au moins une détection respiratoire du bocavirus humain au CHU de Lille.

Au total, 816 épisodes de détection ont été recensés sur la période étudiée, certains patients ayant présenté plusieurs épisodes distincts.

L'âge médian au moment du prélèvement était de 16,5 mois (IQR : 9-41 mois). La répartition par sexe était de 415 patients de sexe masculin (56,7 %) et 317 de sexe féminin (43,3 %), soit un sex-ratio H/F de 1,31. Cette différence était statistiquement significative par rapport à une répartition théorique 1:1 (test du χ^2 d'ajustement : $\chi^2 = 13,1$; ddl = 1 ; $p < 0,001$). La répartition des patients selon les classes d'âge et le sexe est présentée dans le tableau IV, la figure 20 illustrant la répartition selon les classes d'âge.

Tableau IV. Répartition des patients ayant présenté au moins une détection de bocavirus humain selon les classes d'âge et le sexe au CHU de Lille, 2012-2024.

Classes d'âge	n = 732	%	Masculin	Féminin
<1 an	254	34,7	145	109
1 an	209	28,6	119	90
2-5 ans	155	21,2	84	71
6-17 ans	50	6,8	30	20
18-64 ans	51	7,0	32	19
≥65 ans	13	1,8	5	8

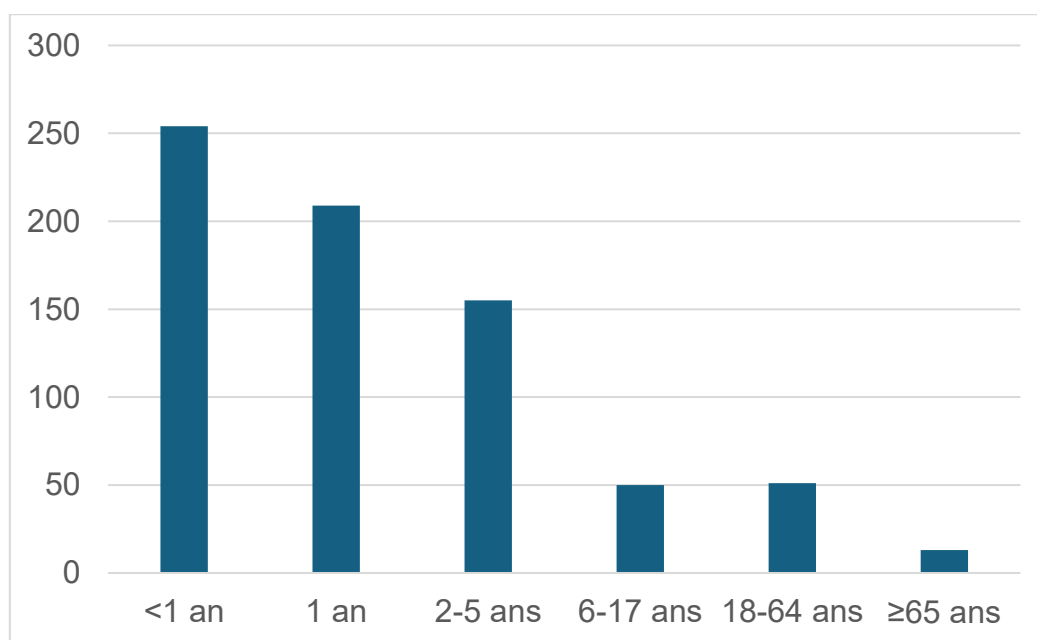


Figure 20. Répartition des patients ayant présenté au moins une détection de bocavirus humain selon les classes d'âge au CHU de Lille (2012-2024).

Les enfants âgés de moins de deux ans représentaient 63,3 % des patients, et ceux de moins de cinq ans 84,5 %. La proportion diminuait progressivement au-delà de 5 ans, avec un nombre limité de patients chez les adolescents et les adultes, et une part très faible chez les sujets âgés de 65 ans et plus. Cette distribution est cohérente avec la littérature, qui rapporte une nette prédominance des détections respiratoires de bocavirus humain chez l'enfant (35,44).

Concernant le sexe, les études ne retrouvent pas de différence constante. Une légère prédominance masculine est parfois observée, mais de façon inconstante selon les séries (9,33,54). La tendance observée au CHU de Lille va dans le même sens. Bien qu'une surreprésentation masculine ait été observée dans cette série et qu'elle soit statistiquement significative par rapport à une répartition théorique 1:1, la répartition des classes d'âge ne différait pas significativement selon le sexe ($\chi^2 = 3,16$; ddl = 5 ; p =

0,675). Ces résultats soutiennent l'existence d'une prédominance masculine descriptive, sans argument suffisant pour conclure à une différence de susceptibilité selon le sexe.

L'âge apparaît quant à lui comme un déterminant épidémiologique majeur.

D. Circulation et saisonnalité

Afin de caractériser la dynamique de circulation du HBoV au CHU de Lille, les données ont été analysées selon plusieurs niveaux complémentaires : évolution mensuelle lissée, profil saisonnier moyen, comparaison des profils pré- et post-COVID, et évolution annuelle rapportée au volume total de tests réalisés.

Un seuil d'activité saisonnière T a été défini comme la valeur de la moyenne mobile centrée sur trois mois (MM3) retenue pour classer un mois comme mois de circulation active du virus. La figure 21 présente, en abscisse, les différentes valeurs testées de T (de 1 à 10) et, en ordonnée, le nombre total de mois ainsi classés parmi les 118 mois pour lesquels une valeur de moyenne mobile centrée sur trois mois (MM3) était calculable entre janvier 2015 et décembre 2024. La courbe montre un changement de pente autour de $T = 4-5$. Pour des valeurs de T inférieures à 5, la diminution du seuil entraîne une augmentation marquée du nombre de mois retenus comme mois de circulation active, avec un risque d'inclure des détections sporadiques. À l'inverse, pour des valeurs de T supérieures à 5, l'augmentation du seuil réduit plus progressivement le nombre de mois retenus, sans modification notable de la structure saisonnière du signal.

Ces éléments ont conduit à retenir $T = 5$ pour les analyses suivantes.

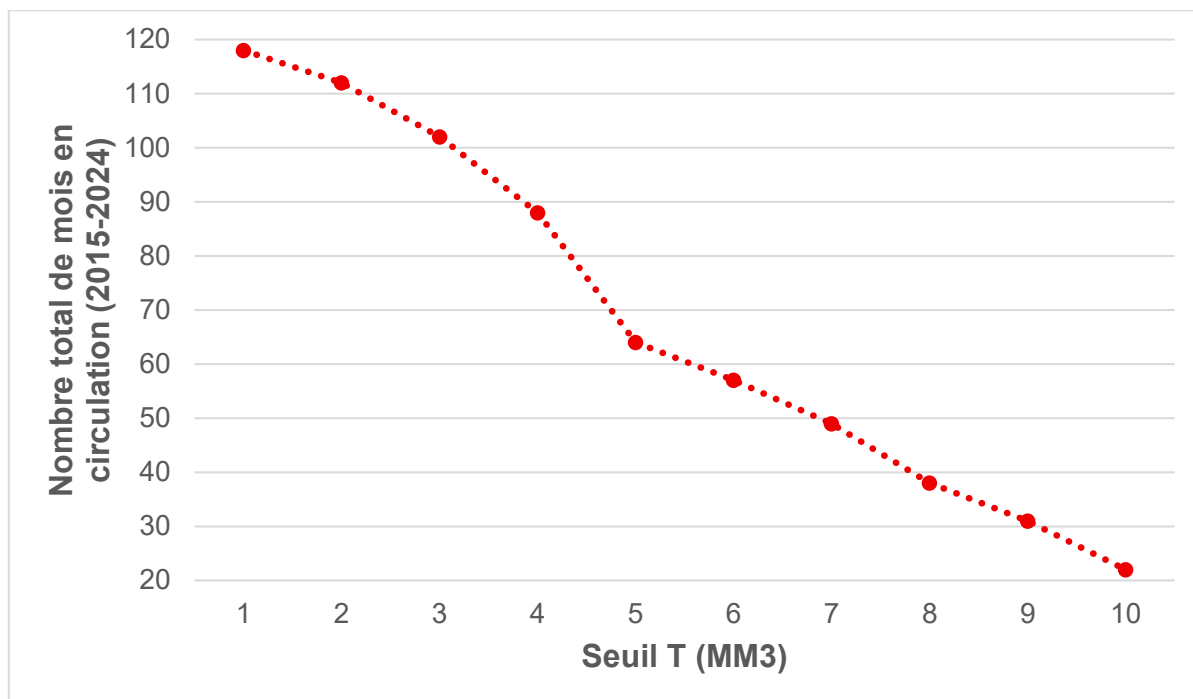


Figure 21. Analyse de sensibilité du seuil T ($T = 1$ à 10).

Nombre total de mois classés comme mois de circulation active du bocavirus humain, parmi les 118 mois analysables, en fonction du seuil T appliqué à la moyenne mobile sur trois mois (MM3) des détections mensuelles au CHU de Lille entre 2015 et 2024.

La figure 22 illustre la circulation mensuelle du HBoV au CHU de Lille entre 2015 et 2024, estimée à partir des détections respiratoires mensuelles lissées par une moyenne mobile centrée sur trois mois. Le seuil descriptif fixé à cinq détections mensuelles permet d'identifier les périodes de circulation plus marquée.

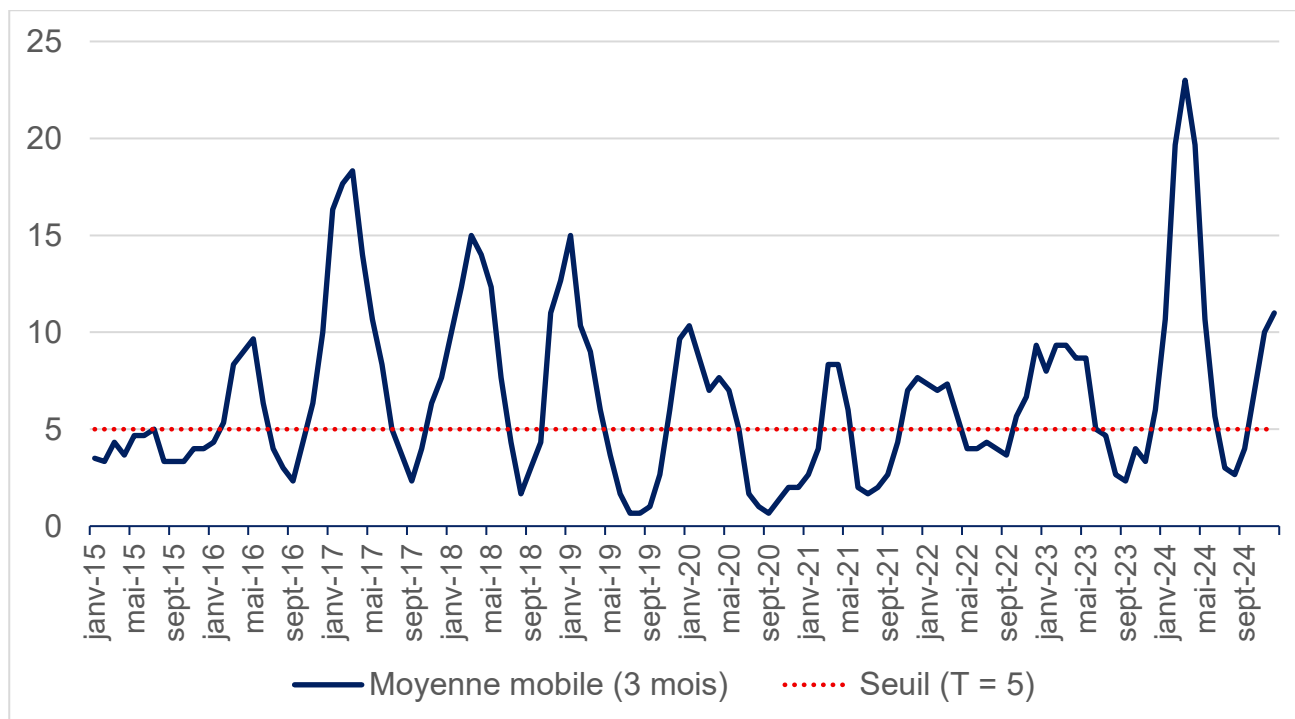


Figure 22. Circulation mensuelle du bocavirus humain au CHU de Lille entre 2015 et 2024.

Cette représentation montre une circulation persistante du HBoV sur l'ensemble de la période étudiée. Des pics saisonniers récurrents sont observés, principalement durant la période hivernale. L'ensemble suggère une dynamique saisonnière relativement stable, sans signal d'épisode épidémique massif isolé.

La saisonnalité a été évaluée à partir des détections mensuelles respiratoires de HBoV observées au CHU de Lille entre 2015 et 2024, lissées par une moyenne mobile centrée sur trois mois (figure 23). Le profil saisonnier fait apparaître une augmentation progressive des détections à partir de l'automne, avec franchissement du seuil en novembre et un maximum observé en mars. L'activité reste soutenue jusqu'en juin, puis décroît progressivement durant l'été. Ce profil évoque ainsi une circulation principalement hiverno-printanière, précédée d'une phase ascendante automnale. Cette tendance est globalement cohérente avec les données de la littérature, qui rapportent dans les régions

à climat tempéré une circulation accrue du HBoV pendant la période hivernale, parfois prolongée au printemps selon les séries (33,52,69).

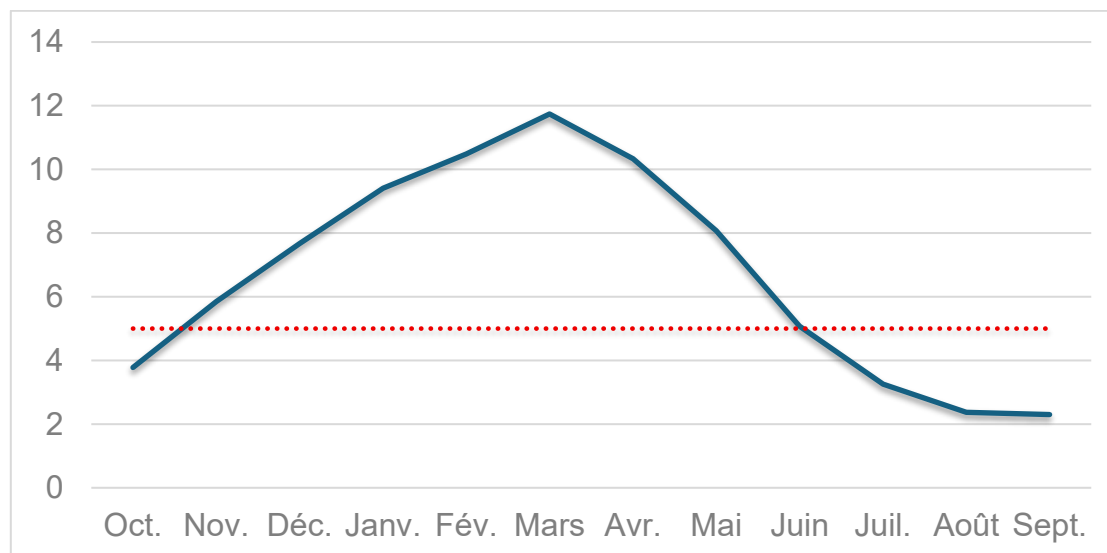


Figure 23. Profil saisonnier des détections respiratoires de bocavirus humain au CHU de Lille entre 2015 et 2024.

Les données correspondent à l'ensemble des détections respiratoires de HBoV réalisées au CHU de Lille entre 2015 et 2024. La saisonnalité est estimée à l'aide d'une moyenne mobile centrée sur trois mois (MM3). La ligne horizontale pointillée correspond au seuil d'activité fixé à 5 détections mensuelles.

Les profils saisonniers observés avant et après la pandémie de COVID-19, liée au SARS-CoV-2 et ayant débuté en 2020, restent globalement proches, avec une activité principale concentrée entre la fin de l'hiver et le printemps et un maximum situé autour de mars (figure 24). Il n'apparaît pas de décalage saisonnier majeur après la période COVID. En revanche, la courbe post-COVID paraît visuellement plus resserrée, avec un pic plus centré sur mars et une décroissance plus rapide ensuite, alors que le profil pré-COVID semble plus étalé de l'hiver au printemps. Ces différences restent toutefois descriptives. Les analyses statistiques par test exact de permutation, comparant quatre saisons pré-COVID et quatre saisons post-COVID, n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les deux périodes pour l'ensemble des métriques saisonnières étudiées

($p > 0,05$) (annexe 1). En l'état, ces résultats ne montrent pas de modification majeure du profil saisonnier du HBoV entre les périodes pré- et post-COVID, sans permettre pour autant de conclure à une absence d'effet.

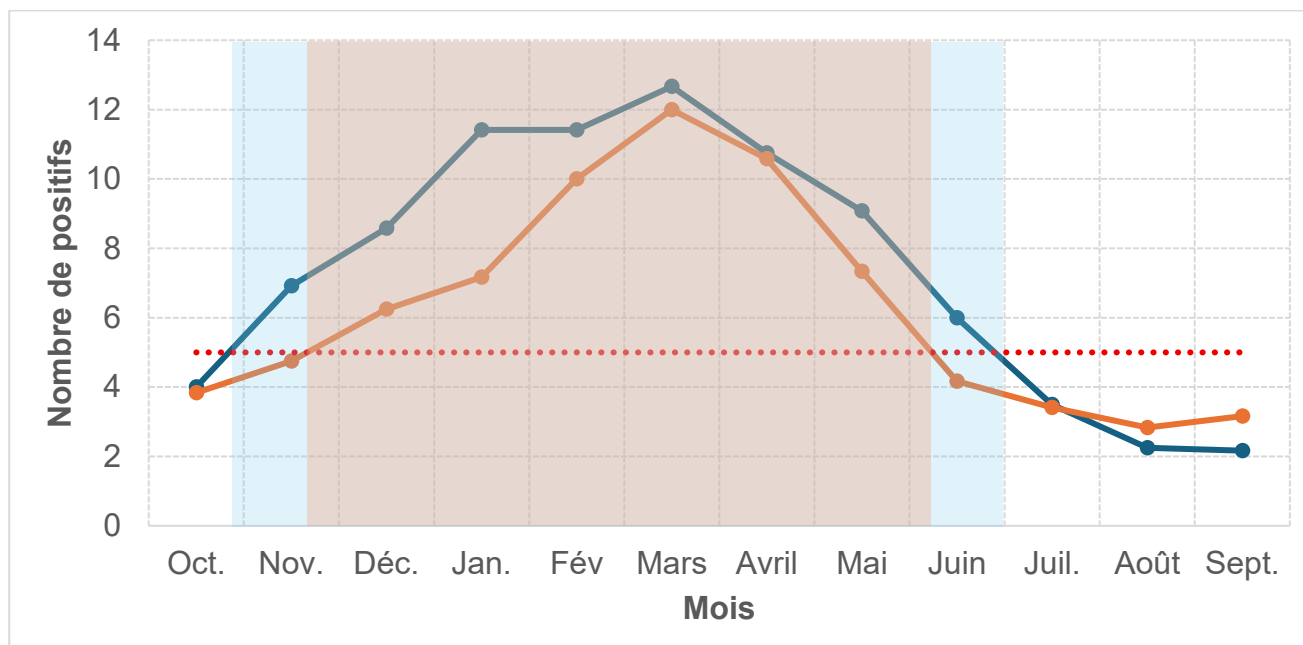


Figure 24. Comparaison des profils saisonniers des détections respiratoires de bocavirus humain au CHU de Lille entre les périodes pré-COVID et post-COVID.

Courbes de moyenne mobile centrée sur trois mois (MM3) des détections mensuelles : en bleu, moyenne des saisons pré-COVID (2015-2016 à 2018-2019) et en orange, moyenne des saisons post-COVID (2020-2021 à 2023-2024). La ligne pointillée rouge indique le seuil d'activité saisonnière ($T = 5$). Les zones bleues et orange matérialisent les périodes principales d'activité saisonnière pour les profils pré-COVID et post-COVID respectivement ($MM3 \geq 5$).

Une analyse complémentaire à l'échelle annuelle a été réalisée afin d'évaluer l'évolution du nombre de détections et du taux de positivité du HBoV sur l'ensemble de la période étudiée. Le nombre de détections et le taux de positivité augmentent progressivement entre 2012 et 2017, avec un taux de positivité maximal en 2017 à 5,20 %, suivi de valeurs encore élevées en 2018 (figure 25). Après ce pic, le taux de positivité diminue puis reste relativement stable entre 2019 et 2022, entre 1,68 % et 2,20 %. La comparaison de ces

proportions par test du χ^2 ne met pas en évidence de différence significative entre les années considérées ($\chi^2 = 3,00$; ddl = 3 ; $p = 0,392$). Le test global n'étant pas significatif, aucune comparaison post hoc entre les années n'a été réalisée. Ces résultats ne montrent donc pas de modification majeure du taux de détection du HBoV pendant la période COVID. L'augmentation du nombre annuel de détections observée après 2021 doit être interprétée en tenant compte de la hausse du volume de PCR multiplex respiratoires réalisées. En 2022 et 2023, elle ne s'accompagne pas d'une augmentation nette du taux de positivité, alors que la remontée de celui-ci à 3,17 % en 2024 suggère qu'une augmentation de la circulation virale a également pu contribuer à la hausse observée.

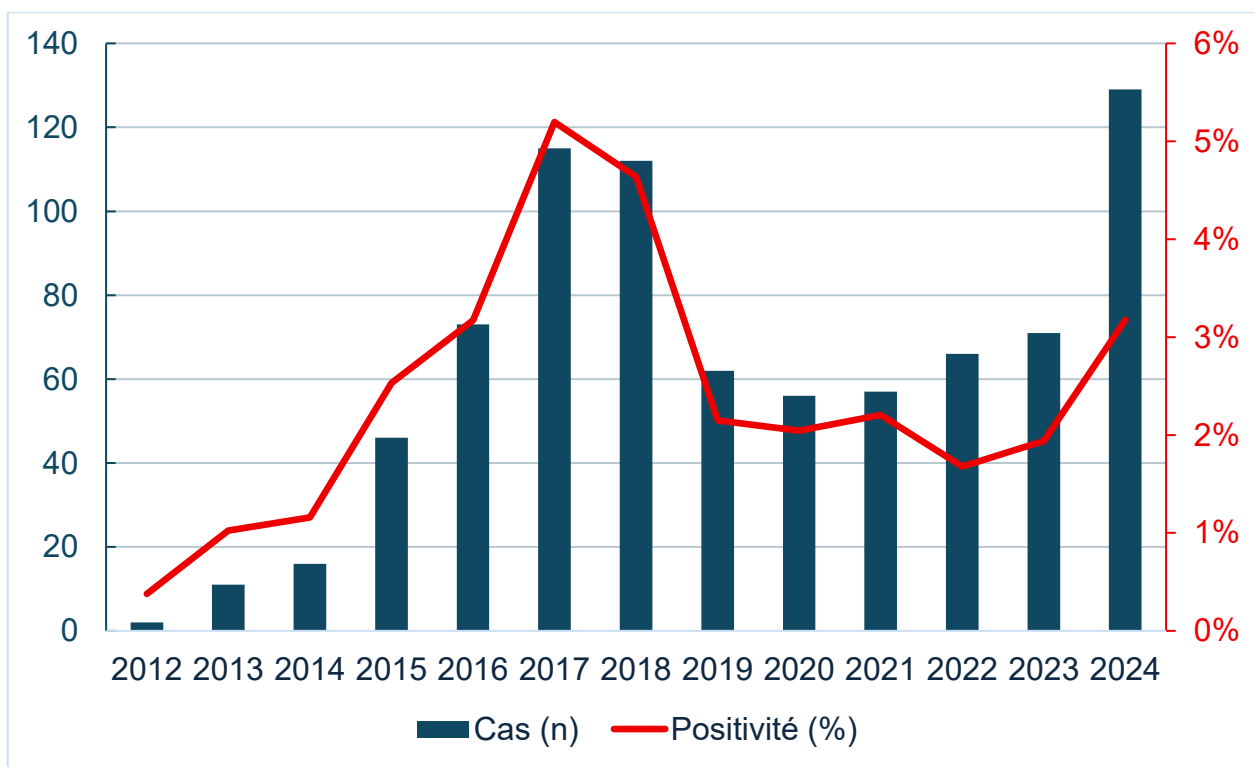


Figure 25. Évolution annuelle du nombre de détections respiratoires positives pour le bocavirus humain et du taux de positivité au CHU de Lille entre 2012 et 2024.

L'histogramme représente le nombre annuel de détections respiratoires positives pour le bocavirus humain (axe de gauche). La courbe superposée indique le taux de positivité annuel (axe de droite), défini comme le rapport entre le nombre de détections de HBoV et le nombre total de PCR multiplex respiratoires réalisées la même année.

Dans cette série, la période COVID ne s'accompagne donc pas d'une diminution nette de la circulation du HBoV, ni sur le plan saisonnier, ni sur le plan annuel.

Les données publiées rapportent cependant des évolutions hétérogènes selon les contextes. Une étude hospitalière coréenne a montré une baisse marquée des détections en 2020, suivie d'une réémergence incomplète sans retour aux niveaux pré-pandémiques (78), alors qu'une cohorte pédiatrique hivernale a au contraire rapporté une augmentation des détections de HBoV1 en période post-pandémique (79). D'autres travaux ont rapporté une diminution des détections pendant la période pandémique, sans disparition complète de la circulation virale (80). À l'inverse, des données nationales coréennes de surveillance pédiatrique ne retrouvent pas de modification majeure des profils saisonniers des virus non enveloppés, dont le HBoV, en dehors de hausses ponctuelles observées en 2020 et 2021 (81). Dans l'ensemble, la littérature ne met donc pas en évidence d'effet univoque de la pandémie sur la circulation du HBoV.

Plusieurs éléments peuvent être avancés pour interpréter l'absence de diminution nette observée localement. Le HBoV touchant principalement les jeunes enfants, les modifications de contacts dans cette classe d'âge ont pu être moins marquées qu'attendu au cours de la période COVID, notamment dans un contexte de reprise relativement précoce des structures d'accueil et de scolarisation des plus jeunes en France (82,83). Par ailleurs, certaines structures d'accueil collectif de la petite enfance ont été maintenues pendant le premier confinement, au moins pour les enfants de personnels prioritaires, ce qui a pu limiter la réduction des contacts dans cette tranche d'âge (84). La nature non enveloppée du virus, associée à une plus grande stabilité environnementale, pourrait également avoir contribué à limiter l'impact de certaines mesures de contrôle, en cohérence avec des données de surveillance montrant le maintien de la circulation des virus non enveloppés pendant la période pandémique (81). Cette absence de diminution nette pourrait aussi refléter l'intensité variable des mesures non pharmacologiques de

contrôle de la transmission, telles que le port du masque, la distanciation sociale et les restrictions de contact, ainsi que les variations du recours au diagnostic et d'éventuelles interactions entre virus respiratoires. Ces hypothèses s'inscrivent dans une littérature suggérant un impact hétérogène de la période pandémique sur la circulation du HBoV, certaines séries rapportant une diminution des détections (80), d'autres travaux suggérant un effet différentiel des mesures selon les virus (85), et des modèles décrivant, pour d'autres virus respiratoires, notamment le VRS et la grippe, des effets différés sur leur dynamique de circulation (86). Ces mécanismes restent toutefois hypothétiques et ne peuvent pas être tranchés à partir des seules données locales.

Au-delà de la période COVID, la littérature montre que la circulation du HBoV présente une saisonnalité variable selon les séries, sans profil totalement uniforme. Dans une cohorte pédiatrique hospitalière menée sur huit saisons, le virus était détecté de façon récurrente, avec une circulation plus marquée en fin d'automne et en hiver, en particulier en novembre-décembre (52). Dans une autre série hospitalière pédiatrique menée sur 11 années, l'HBoV1 restait détecté chaque année et en toutes saisons, avec une variation saisonnière modeste, alors que l'ARNm du HBoV1, marqueur de réplication active, culminait plutôt en automne-hiver (69). À l'inverse, une surveillance multicentrique chinoise a montré une augmentation nette du taux de détection pendant la période COVID-19, de 2,35 % sur 2012-2019 à 5,38 % en 2020 puis 7,68 % en 2021, avec une modification du profil de circulation et l'apparition de pics en octobre 2020 et juin 2021 (54). L'augmentation des détections observée localement en 2017-2018 n'est donc pas retrouvée de façon constante dans la littérature, notamment dans les séries hospitalières pédiatriques européennes, où la circulation du HBoV apparaît plutôt récurrente mais d'intensité variable selon les années (52,69). Les variations de circulation du HBoV dépendent des populations étudiées, du contexte épidémiologique et des méthodes diagnostiques. En particulier, les profils observés peuvent différer selon que l'analyse

repose sur la seule détection de l'ADN viral, susceptible de refléter une persistance prolongée, ou sur un marqueur d'infection active tel que l'ARNm viral (54,69).

E. Co-détections virales associées

L'analyse du contexte virologique des détections de bocavirus humain au CHU de Lille sur la période 2012-2024 retrouve une fréquence élevée de co-détections virales respiratoires, avec une part non négligeable d'épisodes associant le bocavirus humain à au moins deux autres virus.

La répartition des épisodes selon le nombre d'autres virus respiratoires associés au HBoV est présentée dans le tableau V.

Tableau V. Répartition des épisodes selon le nombre de virus respiratoires associés au HBoV au CHU de Lille (2012-2024).

Paramètre	Nombre (%)
Nombre total d'épisodes HBoV	816
Mono-détection	272 (33,3 %)
Co-détection totale	544 (66,7 %)
dont HBoV + 1 virus	362 (44,4 %)
dont HBoV + 2 virus	137 (16,8 %)
dont HBoV + 3 virus	37 (4,5 %)
dont HBoV + ≥ 4 virus	8 (1,0 %)

Au CHU de Lille, les co-détections concernaient deux tiers des épisodes de détection respiratoire de HBoV. Elles correspondaient le plus souvent à l'association avec un seul autre virus (44,4 % de l'ensemble des épisodes), plus rarement à l'association avec deux autres virus (16,8 %), trois autres virus (4,5 %) ou quatre autres virus ou plus (1,0 %).

La fréquence globale des co-détections observée au CHU de Lille est cohérente avec la littérature, qui rapporte des taux de co-détection virale respiratoire élevés, pouvant varier de 38,3 % à 84 % selon les études (9,33,52).

F. Limites

Plusieurs limites doivent être prises en compte dans l'interprétation des données locales présentées.

L'analyse repose sur des résultats issus de PCR multiplex respiratoires recherchant le bocavirus sans génotypage spécifique du bocavirus humain, ne permettant donc pas de distinguer formellement les différents génotypes parmi les détections observées. Le pourcentage de positivité rapporté ici est donc spécifique à la PCR respiratoire multiplex Seegene et ne reflète pas l'ensemble des tests respiratoires réalisés sur la période étudiée.

Aucun seuil d'interprétation des Ct n'existe pour différencier une infection active d'une persistance virale.

En l'absence de données sérologiques et de marqueurs d'infection active tels que l'ARNm viral, il n'était pas possible de distinguer une infection active d'un portage prolongé ou d'une persistance virale.

L'absence d'un groupe contrôle asymptomatique ne permet pas d'estimer la fréquence de détection du HBoV en dehors d'un contexte clinique évocateur d'infection respiratoire.

L'analyse a porté exclusivement sur les données virologiques, sans intégration des données bactériologiques associées.

Les comparaisons temporelles restent limitées par l'évolution des pratiques diagnostiques au cours de la période étudiée, avec un recours plus faible aux PCR multiplex respiratoires avant la période COVID.

Enfin, il s'agit d'une étude monocentrique, menée dans une population exclusivement hospitalière. Ces données reflètent une activité diagnostique réalisée chez des patients symptomatiques ou hospitalisés et ne peuvent être extrapolées à la population générale.

G. Discussion

Les données locales du CHU de Lille confirment la nette prédominance pédiatrique des détections respiratoires du bocavirus humain. La forte représentation des enfants de moins de cinq ans, et plus encore de ceux âgés de moins de deux ans, est cohérente avec les données de la littérature, qui situent le pic de détection au cours des premières années de vie (33,44). Ce profil peut s'expliquer à la fois par une exposition précoce au virus et par un recours plus fréquent aux explorations virologiques hospitalières chez les jeunes enfants en cas d'infection respiratoire aiguë. Une légère prédominance masculine était également observée dans cette série, dans le même sens que plusieurs données publiées (9,33,54). Cette surreprésentation masculine pourrait en partie refléter la fréquence plus élevée de l'asthme chez les garçons au cours de l'enfance, avant l'inversion observée à l'adolescence (87). L'âge reste le principal déterminant épidémiologique des détections respiratoires de HBoV.

L'analyse temporelle met en évidence une circulation récurrente du HBoV, principalement hiverno-printanière. Ce profil est globalement concordant avec celui décrit dans les

régions à climat tempéré, malgré une variabilité de l'intensité et du calendrier exact des pics selon les séries (33,52,69). L'absence de modification majeure du profil saisonnier entre les périodes pré- et post-COVID doit toutefois être interprétée avec prudence. D'une part, la PCR détecte l'ADN viral, y compris en cas de persistance prolongée dans les voies respiratoires, ce qui peut atténuer sa capacité à refléter strictement la circulation virale active récente (42,43,75). D'autre part, après la période COVID, le recours aux PCR respiratoires multiplex a augmenté, notamment à partir de 2022 après la baisse observée en 2020-2021, ce qui a pu accroître le nombre de détections documentées et modifier la visibilité apparente du HBoV, sans permettre pour autant de distinguer une réplication virale active d'une persistance prolongée de l'ADN viral. Enfin, les données de la littérature sur l'impact de la période COVID sur le HBoV restent hétérogènes, avec selon les séries une chute transitoire suivie d'une réémergence, ou au contraire une augmentation des détections pendant ou après la pandémie (54,78,79). Les résultats locaux suggèrent surtout l'absence de modification majeure du profil saisonnier, plutôt qu'une absence complète d'effet de la période COVID.

La fréquence élevée des co-détections constitue l'autre enseignement principal de cette série monocentrique rétrospective au CHU de Lille. Deux tiers des épisodes de détection de HBoV étaient associés à au moins un autre virus respiratoire, ce qui concorde avec les données déjà rapportées en milieu hospitalier (9,33,52,69). Ce résultat complique l'interprétation causale d'une PCR positive, d'autant que la persistance du génome viral peut conduire à détecter le HBoV au cours d'un épisode respiratoire attribuable à un autre agent. Ainsi, les données du CHU de Lille confirment la place du HBoV parmi les virus respiratoires régulièrement détectés en pratique hospitalière, en particulier chez le jeune enfant, mais sans permettre à elles seules de trancher son imputabilité clinique individuelle.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Décrit pour la première fois en 2005, le bocavirus humain apparaît comme un virus respiratoire fréquent dont le pouvoir pathogène est réel mais non systématique. Son rôle clinique dépend du contexte virologique, de la dynamique de l'infection et du terrain de l'hôte. Des études expérimentales, notamment en modèles in vitro d'épithélium respiratoire, montrent que le HBoV1 est capable de se répliquer et d'induire des réponses inflammatoires locales, soutenant ainsi la plausibilité biologique de son implication dans les infections respiratoires aiguës.

Sur le plan épidémiologique, les données locales du CHU de Lille sont cohérentes avec la littérature, en montrant une prédominance pédiatrique des détections, une circulation saisonnière récurrente principalement hiverno-printanière et une fréquence élevée des co-détections virales.

Plusieurs caractéristiques virologiques limitent l'interprétation clinique d'une détection par PCR. La fréquence élevée des co-détections virales et la persistance prolongée de l'ADN viral rendent difficile l'attribution d'un rôle causal direct dans de nombreuses situations cliniques. La détection du génome viral ne constitue pas à elle seule une preuve d'infection aiguë active.

L'interprétation d'un résultat positif repose sur la confrontation des données cliniques, virologiques et évolutives. Une charge virale élevée, la détection d'ARN messager viral ou une séroconversion pourraient contribuer à mieux caractériser les épisodes infectieux. Ces approches restent néanmoins limitées par l'absence de seuils consensuels et par leur disponibilité restreinte en pratique de routine.

Ainsi, le bocavirus humain ne peut être considéré ni comme un simple virus de portage, ni comme un agent étiologique systématique. Son rôle, qu'il soit primaire ou contributif, doit être discuté au cas par cas à partir d'un faisceau d'arguments clinico-biologiques. Le

principal enjeu posé par le HBoV n'est plus sa simple détection, mais l'interprétation de sa positivité en contexte respiratoire.

OUVERTURE

Les résultats de ce travail seront prolongés dans le cadre d'un mémoire de DES consacré à l'analyse rétrospective des données cliniques et biologiques des patients chez lesquels un bocavirus humain a été détecté au CHU de Lille. Cette étude permettra d'analyser la distribution des Ct, les co-détectations virales et bactériennes, ainsi que les caractéristiques clinico-biologiques.

L'exploitation croisée de ces données pourrait permettre d'identifier d'éventuels profils à risque, d'évaluer la sévérité réelle des tableaux associés et de mieux distinguer une simple détection virologique d'une positivité cliniquement pertinente. Ce travail contribuera à mieux définir, en pratique, la signification clinico-biologique d'une détection de bocavirus humain.

BIBLIOGRAPHIE

1. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci USA*. 6 sept 2005;102(36):12891-6. doi:10.1073/pnas.0504666102
2. Kapoor A, Slikas E, Simmonds P, Chieochansin T, Naeem A, Shaukat S, et al. A new bocavirus species in human stool. *J Infect Dis*. 15 janv 2009;199(2):196-200. doi:10.1086/595831 PubMed PMID: 19072716; PubMed Central PMCID: PMC2678954.
3. Arthur JL, Higgins GD, Davidson GP, Givney RC, Ratcliff RM. A Novel Bocavirus Associated with Acute Gastroenteritis in Australian Children. *PLoS Pathog*. 17 avr 2009;5(4):e1000391. doi:10.1371/journal.ppat.1000391 PubMed PMID: 19381259; PubMed Central PMCID: PMC2663820.
4. Kapoor A, Simmonds P, Slikas E, Li L, Bodhidatta L, Sethabutr O, et al. Human Bocaviruses Are Highly Diverse, Dispersed, Recombination Prone, and Prevalent in Enteric Infections. *J Infect Dis*. 1 juin 2010;201(11):1633-43. doi:10.1086/652416 PubMed PMID: 20415538; PubMed Central PMCID: PMC2902747.
5. Endo R, Ishiguro N, Kikuta H, Teramoto S, Shirkoohi R, Ma X, et al. Seroepidemiology of Human Bocavirus in Hokkaido Prefecture, Japan. *J Clin Microbiol*. oct 2007;45(10):3218-23. doi:10.1128/JCM.02140-06
6. Guo L, Wang Y, Zhou H, Wu C, Song J, Li J, et al. Differential Seroprevalence of Human Bocavirus Species 1-4 in Beijing, China. Qiu J, éditeur. *PLoS ONE*. 22 juin 2012;7(6):e39644. doi:10.1371/journal.pone.0039644
7. Guido M, Zizza A, Bredl S, Lindner J, De Donno A, Quattrocchi M, et al. Seroepidemiology of human bocavirus in Apulia, Italy. *Clinical Microbiology and Infection*. avr 2012;18(4):E74-6. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03756.x
8. Babkin IV, Tyumentsev AI, Tikunov AY, Kurilshikov AM, Ryabchikova EI, Zhirakovskaya EV, et al. Evolutionary time-scale of primate bocaviruses. *Infection, Genetics and Evolution*. mars 2013;14:265-74. doi:10.1016/j.meegid.2012.12.023
9. Jartti T, Hedman K, Jartti L, Ruuskanen O, Allander T, Söderlund-Venermo M. Human bocavirus—the first 5 years. *Reviews in Medical Virology*. 2012;22(1):46-64. doi:10.1002/rmv.720
10. Cheng W xia, Li J song, Huang C ping, Yao D ping, Liu N, Cui S xian, et al. Identification and Nearly Full-Length Genome Characterization of Novel Porcine Bocaviruses. *PLoS One*. 25 oct 2010;5(10):e13583. doi:10.1371/journal.pone.0013583 PubMed PMID: 21049037; PubMed Central PMCID: PMC2963602.
11. Qiu J, Söderlund-Venermo M, Young NS. Human Parvoviruses. *Clin Microbiol Rev*. janv 2017;30(1):43-113. doi:10.1128/CMR.00040-16 PubMed PMID: 27806994; PubMed Central PMCID: PMC5217800.

12. Cotmore SF; Agbandje-McKenna M; Chiorini JA; Gatherer D; Mukha DV; Pintel DJ; Qiu J; Soderlund-Venermo M; Tattersall P; Tijssen P. Rationalization and extension of the taxonomy of the family Parvoviridae. ICTV; 2013.
13. International Committee on Taxonomy of Viruses. ICTV Master Species List 2025: MSL41. ICTV; 2026. doi:10.5281/zenodo.19154110
14. Marchini A, Bonifati S, Scott EM, Angelova AL, Rommelaere J. Oncolytic parvoviruses: from basic virology to clinical applications. Virol J. 29 janv 2015;12:6. doi:10.1186/s12985-014-0223-y PubMed PMID: 25630937; PubMed Central PMCID: PMC4323056.
15. Guido M, Tumolo MR, Verri T, Romano A, Serio F, De Giorgi M, et al. Human bocavirus: Current knowledge and future challenges. World J Gastroenterol. 21 oct 2016;22(39):8684-97. doi:10.3748/wjg.v22.i39.8684 PubMed PMID: 27818586; PubMed Central PMCID: PMC5075545.
16. Zou W, Cheng F, Shen W, Engelhardt JF, Yan Z, Qiu J. Nonstructural Protein NP1 of Human Bocavirus 1 Plays a Critical Role in the Expression of Viral Capsid Proteins. McFadden G, éditeur. J Virol. mai 2016;90(9):4658-69. doi:10.1128/JVI.02964-15
17. Shao L, Shen W, Wang S, Qiu J. Recent Advances in Molecular Biology of Human Bocavirus 1 and Its Applications. Front Microbiol. 16 juin 2021;12:696604. doi:10.3389/fmicb.2021.696604 PubMed PMID: 34220786; PubMed Central PMCID: PMC8242256.
18. Mohammadi M. HBoV-1: virus structure, genomic features, life cycle, pathogenesis, epidemiology, diagnosis and clinical manifestations. Front Cell Infect Microbiol. 17 mai 2023;13:1198127. doi:10.3389/fcimb.2023.1198127 PubMed PMID: 37265497; PubMed Central PMCID: PMC10229813.
19. Shen W, Deng X, Zou W, Engelhardt JF, Yan Z, Qiu J. Analysis of *cis* and *trans* Requirements for DNA Replication at the Right-End Hairpin of the Human Bocavirus 1 Genome. McFadden G, éditeur. J Virol. sept 2016;90(17):7761-77. doi:10.1128/JVI.00708-16
20. Babkin IV, Tyumentsev AI, Tikunov AY, Zhirakovskaia EV, Netesov SV, Tikunova NV. A study of the human bocavirus replicative genome structures. Virus Research. janv 2015;195:196-202. doi:10.1016/j.virusres.2014.10.019
21. Xu M, Perdomo MF, Mattola S, Pyöriä L, Toppinen M, Qiu J, et al. Persistence of Human Bocavirus 1 in Tonsillar Germinal Centers and Antibody-Dependent Enhancement of Infection. mBio. 2 févr 2021;12(1):e03132-20. doi:10.1128/mBio.03132-20 PubMed PMID: 33531399; PubMed Central PMCID: PMC7858059.
22. Gurda BL, Parent KN, Bladdek H, Sinkovits RS, DiMattia MA, Rence C, et al. Human Bocavirus Capsid Structure: Insights into the Structural Repertoire of the Parvoviridae. J Virol. juin 2010;84(12):5880-9. doi:10.1128/JVI.02719-09 PubMed PMID: 20375175; PubMed Central PMCID: PMC2876641.

23. Mietzsch M, Kailasan S, Garrison J, Ilyas M, Chipman P, Kantola K, et al. Structural Insights into Human Bocaparvoviruses. Sandri-Goldin RM, éditeur. *J Virol.* juin 2017;91(11):e00261-17. doi:10.1128/JVI.00261-17
24. Luo M, Mietzsch M, Chipman P, Song K, Xu C, Spear J, et al. pH-Induced Conformational Changes of Human Bocavirus Capsids. *J Virol.* 25 mars 2021;95(8):e02329-20. doi:10.1128/JVI.02329-20 PubMed PMID: 33472934; PubMed Central PMCID: PMC8103701.
25. Tewary SK, Zhao H, Shen W, Qiu J, Tang L. Structure of the NS1 Protein N-Terminal Origin Recognition/Nickase Domain from the Emerging Human Bocavirus. *Journal of Virology.* nov 2013;87(21):11487-93. doi:10.1128/jvi.01770-13
26. Yan Z, Deng X, Qiu J. Human Bocavirus 1 Infection of Well-Differentiated Human Airway Epithelium. *Curr Protoc Microbiol.* sept 2020;58(1):e107. doi:10.1002/cpmc.107 PubMed PMID: 32639683; PubMed Central PMCID: PMC7422954.
27. Deng X, Xu P, Zou W, Shen W, Peng J, Liu K, et al. DNA Damage Signaling Is Required for Replication of Human Bocavirus 1 DNA in Dividing HEK293 Cells. *Journal of Virology.* 2017;91(1):e01831-16. doi:10.1128/jvi.01831-16
28. Huang Q, Deng X, Yan Z, Cheng F, Luo Y, Shen W, et al. Establishment of a Reverse Genetics System for Studying Human Bocavirus in Human Airway Epithelia. *PLoS Pathog.* 30 août 2012;8(8):e1002899. doi:10.1371/journal.ppat.1002899 PubMed PMID: 22956907; PubMed Central PMCID: PMC3431310.
29. Tang J, Chen S, Deng Y, Liu J, Huang D, Fu M, et al. MA104 cell line is permissive for human bocavirus 1 infection. *J Virol.* 2025;99(2):e01539-24. doi:10.1128/jvi.01539-24 PubMed PMID: 39846742; PubMed Central PMCID: PMC11852709.
30. Shao L, Ning K, Wang J, Cheng F, Wang S, Qiu J. The Large Nonstructural Protein (NS1) of Human Bocavirus 1 Directly Interacts with Ku70, Which Plays an Important Role in Virus Replication in Human Airway Epithelia. *Journal of Virology.* 23 févr 2022;96(4):e01840-21. doi:10.1128/JVI.01840-21
31. Chen AY, Cheng F, Lou S, Luo Y, Liu Z, Delwart E, et al. Characterization of the Gene Expression Profile of Human Bocavirus. *Virology.* 1 août 2010;403(2):145-54. doi:10.1016/j.virol.2010.04.014 PubMed PMID: 20457462; PubMed Central PMCID: PMC2879452.
32. Deng X, Yan Z, Cheng F, Engelhardt JF, Qiu J. Replication of an Autonomous Human Parvovirus in Non-dividing Human Airway Epithelium Is Facilitated through the DNA Damage and Repair Pathways. Samulski RJ, éditeur. *PLoS Pathog.* 14 janv 2016;12(1):e1005399. doi:10.1371/journal.ppat.1005399
33. Trapani S, Caporizzi A, Ricci S, Indolfi G. Human Bocavirus in Childhood: A True Respiratory Pathogen or a “Passenger” Virus? A Comprehensive Review. *Microorganisms.* 9 mai 2023;11(5):1243. doi:10.3390/microorganisms11051243 PubMed PMID: 37317217; PubMed Central PMCID: PMC10220779.
34. Dijkman R, Koekkoek SM, Molenkamp R, Schildgen O, van der Hoek L. Human Bocavirus Can Be Cultured in Differentiated Human Airway Epithelial Cells. *Journal of Virology.* août 2009;83(15):7739-48. doi:10.1128/jvi.00614-09

35. Colazo Salbetti MB, Boggio GA, Moreno L, Adamo MP. Human bocavirus respiratory infection: Tracing the path from viral replication and virus-cell interactions to diagnostic methods. *Reviews in Medical Virology*. 2023;33(6):e2482. doi:10.1002/rmv.2482
36. Xue M, Huang C, Jiang X, Zhou S, Yan Y, Dong C, et al. Human bocavirus NP1 antagonizes host type I interferon response through repressing the nuclear transport of STAT1. *Virulence*. 2025;16:2570000. doi:10.1080/21505594.2025.2570000 PubMed PMID: 41094750; PubMed Central PMCID: PMC12533952.
37. Proença-Modena JL, Gagliardi TB, Escremim de Paula F, Iwamoto MA, Criado MF, Camara AA, et al. Detection of Human Bocavirus mRNA in Respiratory Secretions Correlates with High Viral Load and Concurrent Diarrhea. *PLoS One*. 20 juin 2011;6(6):e21083. doi:10.1371/journal.pone.0021083 PubMed PMID: 21701591; PubMed Central PMCID: PMC3118811.
38. Kantola K, Hedman L, Allander T, Jarthi T, Lehtinen P, Ruuskanen O, et al. Serodiagnosis of Human Bocavirus Infection. *Clin Infect Dis*. 15 févr 2008;46(4):540-6. doi:10.1086/526532
39. Foulongne V, Olejnik Y, Perez V, Elaerts S, Rodière M, Segondy M. Human Bocavirus in French Children. *Emerg Infect Dis*. août 2006;12(8):1251-3. doi:10.3201/eid1208.060213 PubMed PMID: 16965707; PubMed Central PMCID: PMC3291226.
40. Haute Autorité de Santé. Intérêt des techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN) multiplex dans la prise en charge médicale des infections respiratoires basses [Rapport d'évaluation] [Internet]. Saint-Denis: Haute Autorité de Santé; déc 2024. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-12/rapport_taan_irb_vd.pdf
41. Société Française de Microbiologie. Recommandations relatives aux indications de l'utilisation des tests quadriplex (virus influenza A/B, RSV et SARS-CoV-2) et des tests multiplex étendus pour le diagnostic des viroses respiratoires dans le contexte hospitalier et établissement de soins [Internet]. Paris: Société Française de Microbiologie; févr 2025. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2025/03/SFM_ANRS-MIE-Indic-4plx_mplx-respi_-v2-21022025.pdf
42. Martin ET, Kuypers J, McRoberts JP, Englund JA, Zerr DM. Human Bocavirus 1 Primary Infection and Shedding in Infants. *J Infect Dis*. 15 août 2015;212(4):516-24. doi:10.1093/infdis/jiv044 PubMed PMID: 25632039; PubMed Central PMCID: PMC4539892.
43. Martin ET, Fairchok MP, Kuypers J, Magaret A, Zerr DM, Wald A, et al. Frequent and Prolonged Shedding of Bocavirus in Young Children Attending Daycare. *J Infect Dis*. 1 juin 2010;201(11):1625-32. doi:10.1086/652405 PubMed PMID: 20415535; PubMed Central PMCID: PMC2862123.
44. Christensen A, Kesti O, Elenius V, Eskola AL, Døllner H, Altunbulakli C, et al. Human bocaviruses and paediatric infections. *The Lancet Child & Adolescent Health*. juin 2019;3(6):418-26. doi:10.1016/S2352-4642(19)30057-4

45. Oldhoff E, Bennet R, Eriksson M, Allander T. Human bocavirus 1 epidemiology in children in relation to virus load and codetection. *Acta Paediatrica*. mai 2023;112(5):1049-55. doi:10.1111/apa.16699
46. Allander T. Human bocavirus. *Journal of Clinical Virology*. 1 janv 2008;41(1):29-33. doi:10.1016/j.jcv.2007.10.026
47. Tozer SJ, Lambert SB, Whiley DM, Bialasiewicz S, Lyon MJ, Nissen MD, et al. Detection of human bocavirus in respiratory, fecal, and blood samples by real-time PCR. *J Med Virol*. mars 2009;81(3):488-93. doi:10.1002/jmv.21409 PubMed PMID: 19152414; PubMed Central PMCID: PMC7167035.
48. Qian W, Wang X, Wang T, Huang J, Zhang Q, Li Y, et al. Development of RPA-Cas12a-fluorescence assay for rapid and reliable detection of human bocavirus 1. *Animal Models and Experimental Medicine*. 2024;7(2):179-88. doi:10.1002/ame2.12298
49. Schildgen O, Müller A, Allander T, Mackay IM, Völz S, Kupfer B, et al. Human Bocavirus: Passenger or Pathogen in Acute Respiratory Tract Infections? *Clin Microbiol Rev*. avr 2008;21(2):291-304. doi:10.1128/CMR.00030-07 PubMed PMID: 18400798; PubMed Central PMCID: PMC2292574.
50. Wagner JC, Pyles RB, Miller AL, Nokso-Koivisto J, Loeffelholz MJ, Chonmaitree T. Determining Persistence of Bocavirus DNA in the Respiratory Tract of Children by Pyrosequencing. *Pediatr Infect Dis J*. mai 2016;35(5):471-6. doi:10.1097/INF.0000000000001058 PubMed PMID: 26766144; PubMed Central PMCID: PMC4829457.
51. Kesebir D, Vazquez M, Weibel C, Shapiro ED, Ferguson D, Landry ML, et al. Human Bocavirus Infection in Young Children in the United States: Molecular Epidemiological Profile and Clinical Characteristics of a Newly Emerging Respiratory Virus. *J Infect Dis*. 1 nov 2006;194(9):1276-82. doi:10.1086/508213 PubMed PMID: 17041854; PubMed Central PMCID: PMC7204143.
52. Calvo C, García-García ML, Pozo F, Carballo D, Martínez-Monteserín E, Casas I. Infections and coinfections by respiratory human bocavirus during eight seasons in hospitalized children. *J Med Virol*. déc 2016;88(12):2052-8. doi:10.1002/jmv.24562 PubMed PMID: 27124519; PubMed Central PMCID: PMC7166349.
53. Sun Y, Jiang L, Chen Y, Liu Z, Zhang M, Zhao X, et al. Prevalence and molecular characterization of human bocavirus-1 in children and adults with influenza-like illness from Kunming, Southwest China. *Microbiology Spectrum*. 11 déc 2024;13(1):e01564-24. doi:10.1128/spectrum.01564-24
54. Jiang H, Xia B, Chi X, Sun L, Xu H, Wang W, et al. The prevalence and genetic characteristics of human bocavirus in patients with acute respiratory infection in China during 2012–2021. *Biosaf Health*. 11 mai 2025;7(3):166-72. doi:10.1016/j.bsheal.2025.05.002 PubMed PMID: 40693039; PubMed Central PMCID: PMC12276568.
55. Lau SKP, Yip CCY, Que T Iun, Lee RA, Au-Yeung RKH, Zhou B, et al. Clinical and Molecular Epidemiology of Human Bocavirus in Respiratory and Fecal Samples from

Children in Hong Kong. *J Infect Dis.* 1 oct 2007;196(7):986-93. doi:10.1086/521310
PubMed PMID: 17763318; PubMed Central PMCID: PMC7111856.

56. Falahi S, Sayyadi H, Abdoli A, Kenarkoohi A, Mohammadi S. The prevalence of human bocavirus in <2-year-old children with acute bronchiolitis. *New Microbes New Infect.* 3 août 2020;37:100736. doi:10.1016/j.nmni.2020.100736 PubMed PMID: 32983545; PubMed Central PMCID: PMC7493080.
57. Wang W, Guan R, Liu Z, Zhang F, Sun R, Liu S, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of human bocavirus infection in children hospitalized for acute respiratory tract infection in Qingdao, China. *Front Microbiol.* 10 août 2022;13:935688. doi:10.3389/fmicb.2022.935688
58. Bagasi AA, Howson-Wells HC, Clark G, Tarr AW, Soo S, Irving WL, et al. Human Bocavirus infection and respiratory tract disease identified in a UK patient cohort. *Journal of Clinical Virology.* août 2020;129:104453. doi:10.1016/j.jcv.2020.104453
59. Ji K, Sun J, Yan Y, Han L, Guo J, Ma A, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of human bocavirus infection in infants and young children suffering with community acquired pneumonia in Ningxia, China. *Virol J.* déc 2021;18(1):212. doi:10.1186/s12985-021-01682-1
60. Wen Q, Yang R, Luo Q, Shi Q, Chen Z, Gao C, et al. Molecular epidemiological characterization of human bocavirus (HBoV) in acute respiratory infection (ARI) patients in Yucheng, China. *Front Public Health.* 7 avr 2025;13:1548907. doi:10.3389/fpubh.2025.1548907 PubMed PMID: 40260169; PubMed Central PMCID: PMC12009866.
61. Coverstone AM, Wang L, Sumino K. Beyond Respiratory Syncytial Virus and Rhinovirus in the Pathogenesis and Exacerbation of Asthma. *Immunology and Allergy Clinics of North America.* août 2019;39(3):391-401. doi:10.1016/j.iac.2019.03.007
62. Chow BDW, Huang YT, Esper FP. Evidence of human bocavirus circulating in children and adults, Cleveland, Ohio. *Journal of Clinical Virology.* nov 2008;43(3):302-6. doi:10.1016/j.jcv.2008.07.009
63. Verbeke V, Reynders M, Floré K, Vandewal W, Debulpaep S, Sauer K, et al. Human bocavirus infection in Belgian children with respiratory tract disease. *Arch Virol.* déc 2019;164(12):2919-30. doi:10.1007/s00705-019-04396-6
64. Li Z, Gu W, Zhu F, Han E, Yan Y, Sun H, et al. Clinical characteristics and risk factors of severe pneumonia caused by human bocavirus in children. *BMC Infect Dis.* 13 janv 2025;25(1):58. doi:10.1186/s12879-025-10465-w
65. Caporizzi A, Ravidà F, Barneschi S, Moriondo M, Nieddu F, Boscia S, et al. Analysis of a Cohort of 165 Pediatric Patients with Human Bocavirus Infection and Comparison between Mono-Infection and Respiratory Co-Infections: A Retrospective Study. *Pathogens.* 6 janv 2024;13(1):55. doi:10.3390/pathogens13010055
66. Uršič T, Krivec U, Kalan G, Petrovec M. Fatal Human Bocavirus Infection in an 18-Month-Old Child with Chronic Lung Disease of Prematurity. *Pediatric Infectious Disease Journal.* janv 2015;34(1):111-2. doi:10.1097/INF.0000000000000509

67. Choi SH, Huh JW, Hong SB, Jung J, Kim MJ, Chong YP, et al. Severe Human Bocavirus–Associated Pneumonia in Adults at a Referral Hospital, Seoul, South Korea. *Emerg Infect Dis.* janv 2021;27(1):226-8. doi:10.3201/eid2701.202061 PubMed PMID: 33350914; PubMed Central PMCID: PMC7774574.
68. Kupfer B, Vehreschild J, Cornely O, Kaiser R, Plum G, Viazov S, et al. Severe Pneumonia and Human Bocavirus in Adult. *Emerg Infect Dis.* oct 2006;12(10):1614-6. doi:10.3201/eid1210.060520 PubMed PMID: 17176591; PubMed Central PMCID: PMC3290954.
69. Jalving HT, Heimdal I, Valand J, Risnes K, Krokstad S, Nordbø SA, et al. The Burden of Human Bocavirus 1 in Hospitalized Children With Respiratory Tract Infections. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 26 avr 2023;12(5):282-9. doi:10.1093/jpids/piad027 PubMed PMID: 37099765; PubMed Central PMCID: PMC10231390.
70. Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH. Human Bocavirus: Prevalence and Clinical Spectrum at a Children’s Hospital. *CLIN INFECT DIS.* août 2006;43(3):283-8. doi:10.1086/505399
71. Vallet C, Pons-Catalano C, Mandelcwaig A, Wang A, Raymond J, Lebon P, et al. Human Bocavirus: A Cause of Severe Asthma Exacerbation in Children. *The Journal of Pediatrics.* août 2009;155(2):286-8. doi:10.1016/j.jpeds.2009.01.069
72. Zheng X yan, Xu Y jun, Guan W jie, Lin L feng. Regional, age and respiratory-secretion-specific prevalence of respiratory viruses associated with asthma exacerbation: a literature review. *Arch Virol.* avr 2018;163(4):845-53. doi:10.1007/s00705-017-3700-y
73. Haute Autorité de Santé. Prise en charge du premier épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois [Internet]. Saint-Denis: Haute Autorité de Santé; 2019. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/hascnpp_bronchiolite_texte_recommandations_2019.pdf
74. Wang Y, Wei Z, Su C, Fang J, Hu Z, Wang Y, et al. Etiological characteristics and risk factors for severe disease in bocavirus-associated community-acquired pneumonia in children: a multicenter retrospective study. *BMC Infect Dis.* 27 janv 2026;26:400. doi:10.1186/s12879-026-12543-z PubMed PMID: 41593518; PubMed Central PMCID: PMC12918134.
75. Lüsebrink J, Schildgen V, Tillmann RL, Wittleben F, Böhmer A, Müller A, et al. Detection of Head-to-Tail DNA Sequences of Human Bocavirus in Clinical Samples. Thiel V, éditeur. *PLoS ONE.* 4 mai 2011;6(5):e19457. doi:10.1371/journal.pone.0019457
76. Meriluoto M, Hedman L, Tanner L, Simell V, Mäkinen M, Simell S, et al. Association of Human Bocavirus 1 Infection with Respiratory Disease in Childhood Follow-up Study, Finland. *Emerg Infect Dis.* févr 2012;18(2):264-71. doi:10.3201/eid1802.111293 PubMed PMID: 22305021; PubMed Central PMCID: PMC3310460.
77. Ning K, Wang Z, Cheng F, Yan Z, Qiu J. The small nonstructural protein NP1 of human bocavirus 1 directly interacts with Ku70 and RPA70 and facilitates viral DNA

replication. Hearing P, éditeur. PLoS Pathog. 2 juin 2022;18(6):e1010578.
doi:10.1371/journal.ppat.1010578

78. Han JS, Jang SH, Jeon JS, Kim JK. Interrupted circulation and re-emergence of human bocavirus following COVID-19: A 10-year retrospective analysis from a tertiary hospital in the Republic of Korea. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. févr 2026;114(2):117179. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2025.117179
79. Cetin M, Turan C, Yurumez C, Yurtseven A, Cicek C, Saz EU. Shifting trends in influenza and rising HBoV cases: a comparative analysis over 3-winter seasons. *BMC Infect Dis*. 19 nov 2025;25(1):1617. doi:10.1186/s12879-025-12051-6
80. Klee B, Diexer S, Horn J, Langer S, Wende M, Ortiz D, et al. The impact of non-pharmaceutical interventions on community non-SARS-CoV-2 respiratory infections in preschool children. *BMC Pediatr*. 1 avr 2024;24:231. doi:10.1186/s12887-024-04686-2
PubMed PMID: 38561704; PubMed Central PMCID: PMC10985994.
81. Cho HJ, Rhee JE, Kang D, Choi EH, Lee NJ, Woo S, et al. Epidemiology of Respiratory Viruses in Korean Children Before and After the COVID-19 Pandemic: A Prospective Study From National Surveillance System. *J Korean Med Sci*. 2024;39(19):e171. doi:10.3346/jkms.2024.39.e171
82. Di Domenico L, Pullano G, Sabbatini CE, Boëlle PY, Colizza V. Modelling safe protocols for reopening schools during the COVID-19 pandemic in France. 2021. doi:10.1101/2020.05.08.20095521
83. Cohen R, Delacourt C, Gras-Le Guen C, Launay E. COVID-19 and schools. Guidelines of the French Pediatric Society. *Archives de Pédiatrie*. oct 2020;27(7):388-92. doi:10.1016/j.arcped.2020.09.001
84. Lachassinne E, De Pontual L, Caseris M, Lorrot M, Guilluy C, Naud A, et al. SARS-CoV-2 transmission among children and staff in daycare centres during a nationwide lockdown in France: a cross-sectional, multicentre, seroprevalence study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. avr 2021;5(4):256-64. doi:10.1016/S2352-4642(21)00024-9
85. De Assis Carvalho EM, Ozanic K, Machado AFB, Dias VC, Diniz CG, Da Silva VL, et al. Respiratory virus circulation during pandemic: Why were some viruses still circulating? *Braz J Microbiol*. sept 2025;56(3):1913-28. doi:10.1007/s42770-025-01681-2
86. Baker RE, Park SW, Yang W, Vecchi GA, Metcalf CJE, Grenfell BT. The impact of COVID-19 nonpharmaceutical interventions on the future dynamics of endemic infections. *Proc Natl Acad Sci USA*. déc 2020;117(48):30547-53. doi:10.1073/pnas.2013182117
87. Almqvist C, Worm M, Leynaert B, for the working group of GALEN WP 2.5 'Gender'. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA² LEN review. *Allergy*. janv 2008;63(1):47-57. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01524.x

ANNEXE

Annexe 1 - Comparaison statistique des profils saisonniers pré-COVID et post-COVID

Métrique	Différence observée	Valeur de p exacte
Pic (mois)	1,5	0,314
Centre saisonnier (mois)	0,293	0,914
Durée principale	0,75	0,743
Début (mois)	0,092	0,886
Fin (mois)	0,529	0,771
Aire sous la courbe	14,25	0,486
Mois médian	0,25	1
IQR (mois)	0,25	1
Amplitude au pic	2,42	0,543
Indice de concentration (R)	0,041	0,743
Entropie (bits)	0,029	0,886
Coefficient de variation MM3	0,031	0,829

Test exact de permutation comparant quatre saisons pré-COVID et quatre saisons post-COVID (70 permutations possibles).

La comparaison statistique des profils saisonniers entre les périodes pré-COVID et post-COVID donne des valeurs de p supérieures à 0,05 pour l'ensemble des métriques analysées. Les profils saisonniers sont comparables entre les deux périodes.

AUTEUR : Nom : SOYER

Prénom : Paul

Date de soutenance : 21 mai 2026

Titre de la thèse : Le bocavirus humain : connaissances actuelles et analyse épidémiologique des détections respiratoires au CHU de Lille de 2012 à 2024

Thèse - Médecine - Lille 2026

Cadre de classement : Biologie médicale / Virologie

DES : Biologie Médicale

Mots-clés : bocavirus humain, HBoV, infections respiratoires aiguës, PCR multiplex respiratoire, co-détections virales, saisonnalité, pédiatrie

Contexte : Le bocavirus humain (HBoV) est fréquemment détecté dans les infections respiratoires aiguës de l'enfant. L'interprétation d'une PCR positive reste incertaine en raison de la fréquence élevée des co-détections virales et de la persistance prolongée de l'ADN viral dans les voies respiratoires. Ce travail vise à synthétiser les connaissances actuelles sur le HBoV et à décrire les caractéristiques épidémiologiques des détections respiratoires observées au CHU de Lille entre 2012 et 2024.

Méthodes : Une revue de la littérature consacrée à la virologie, à l'épidémiologie et à l'expression clinique du HBoV a été réalisée. Une analyse rétrospective des détections de HBoV dans les prélèvements respiratoires analysés au CHU de Lille entre 2012 et 2024 a également été conduite. Les échantillons ont été testés par PCR multiplex respiratoire dans le cadre de la routine diagnostique. L'analyse a porté sur l'activité annuelle, la répartition par âge, la saisonnalité et les co-détections virales.

Résultats : Dans la littérature, le HBoV, en particulier HBoV1, est principalement détecté chez le jeune enfant, avec une circulation saisonnière plus marquée en hiver et au printemps dans les régions tempérées. Au CHU de Lille, entre 2012 et 2024, 732 patients ont présenté au moins une détection respiratoire de HBoV, soit 816 épisodes au total. La population était majoritairement pédiatrique, avec 63,3 % des patients âgés de moins de 2 ans et 84,5 % de moins de 5 ans, et présentait une légère prédominance masculine (56,7 %). La circulation était récurrente, principalement hiverno-printanière, avec une phase ascendante automnale. Les co-détections virales concernaient 66,7 % des épisodes, contre 33,3 % de mono-détections.

Conclusion : Le bocavirus humain apparaît comme un virus respiratoire fréquent dont le pouvoir pathogène est réel, mais non systématique. Les données locales vont dans le sens d'une prédominance pédiatrique, d'une circulation saisonnière récurrente et d'une fréquence élevée des co-détections virales. L'interprétation d'une PCR positive doit rester prudente et intégrée au contexte clinico-biologique.

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur Enagnon Kazali ALIDJINOU

Assesseurs :

Monsieur le Professeur François DUBOS

Madame la Professeure Stéphanie LEJEUNE GAUDET

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Alexandre RÉGUÈME