

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 22 octobre 2024**

**Par M. OUAFI Mahdi**

---

**VIROME HUMAIN : DESCRIPTION ET INTERACTIONS AVEC L'HÔTE**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Professeur Anne Goffard, PU-PH, Université de Lille, CHU de Lille

**Assesseurs :** Docteur Olivier Gaillot, MCU-PH, Université de Lille, CHU de Lille  
Professeur Emmanuel Faure, PU-PH, Université de Lille, CHU de Lille  
Docteur Pauline Coulon, PH, CHU de Lille

**Directeur :** Docteur Enagnon Kazali Alidjinou, MCU-PH, Université de Lille, CHU de Lille

## Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Corinne ROBACZEWSKI  
Olivier COLOT  
Bertrand DÉCAUDIN  
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

## UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen International  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoire-Partenariats  
Vice-Doyen Santé numérique et Communication  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Hervé HUBERT  
Karine FAURE  
Damien CUNY  
Vincent DERAMECOURT  
Sébastien D'HARANCY  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Vincent SOBANSKI  
Anne-Laure BARBOTIN  
Valentin ROUSSEL

## Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté et  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Responsable des Services  
Représentant étudiant  
Chargé de mission 1er cycle  
Chargée de mission 2eme cycle  
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche  
Chargé de mission Relations Internationales  
Chargée de Mission Qualité  
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE  
  
Anne GARAT  
  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE  
Philippe GERVOIS  
Héloïse HENRY  
Nicolas WILLAND  
Christophe FURMAN  
Marie-Françoise ODOU  
Réjane LESTRELIN

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86

M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

#### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

#### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85

M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85

Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	

M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

#### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

### Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

## ***UFR3S-Pharmacie***

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



# Remerciements

## **Madame le Professeur Anne Goffard**

*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier*

*Gestion des Risques Biologiques et Chimiques, Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

*Virologie, Faculté de Pharmacie de Lille*

En votre qualité de Professeur en Virologie, vous êtes la première personne à m'avoir dispensé des cours dans cette discipline, dans l'enceinte de la Faculté de Pharmacie de Lille.

C'est donc avec une reconnaissance toute particulière et un profond respect que je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse d'exercice sur le virome, pour le diplôme d'état de docteur en Pharmacie.

## **Monsieur le Docteur Olivier Gaillot**

*Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier*

*Service de Bactériologie Hygiène, Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

*Bactériologie, Faculté de Médecine de Lille*

Au cours de ces dernières années, j'ai pu bénéficier de ta confiance et de tes conseils, notamment en bactériologie. L'étude du virome humain étant intimement liée à celle du microbiote bactérien, par l'intermédiaire des bactériophages, il apparaissait donc évident de solliciter ton expertise en microbiologie ainsi qu'en biologie moléculaire.

Je tiens ici à t'exprimer sincèrement l'estime que je te porte et à te remercier d'avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse.

## **Monsieur le Professeur Emmanuel Faure**

*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier*

*Service de Maladies Infectieuses, Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

*Maladies Infectieuses, Faculté de Médecine de Lille*

En assistant à plusieurs de tes enseignements puis pendant un semestre d'internat passé à tes côtés, j'ai toujours été frappé par l'étendue de l'intérêt que tu portes à toutes les disciplines en lien avec ta pratique clinique et de recherche, ainsi que des connaissances qui en résultent, notamment en microbiologie fondamentale, microbiologie médicale, immunologie et maladies infectieuses. Tu comprends donc mon enthousiasme à ce que tu fasses partie de ce jury de thèse sur ce sujet transversal à plusieurs sujets d'étude.

Je tenais également à remercier, par ton intermédiaire, l'ensemble des praticiens du service de maladies infectieuses pour votre accueil chaleureux et tout ce que vous avez pu me transmettre pendant ce semestre.

**Madame le Docteur Pauline Coulon**

*Praticien Hospitalier*

*Service de Virologie, Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

Depuis mes premiers pas au laboratoire de Virologie et pendant chacun des stages que j'ai eu la chance de réaliser au sein de l'Institut de Microbiologie, l'intelligence, la rigueur et la conscienciosité que tu mets dans ton travail ont toujours été, pour moi, un exemple à suivre. Ces pour toutes tes qualités, en plus de celle de virologue, que c'est avec plaisir que j'ai appris que tu acceptais de faire partie de ce jury.

Je te remercie pour tout ceci et que tu consentes à évaluer ce travail de thèse.

**Monsieur le Docteur Enagnon Kazali Alidjinou**

*Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier*

*Service de Virologie, Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

*Virologie, Faculté de Médecine de Lille*

Cher Kazali,

Depuis notre première rencontre, la bienveillance, la confiance et l'exigence que tu as pu avoir à mon égard, en couplant cela à la compétence avec laquelle tu effectues tes nombreuses missions au quotidien, ont été pour moi source d'exemple et de profond respect.

Les différents projets fructueux que nous avons entrepris ensemble et sous ta direction, les soutiens, les paroles et les conseils que tu as pu me prodiguer ont fait de toi un mentor et même plus pour moi.

Il s'agissait donc d'une évidence, de me tourner vers toi pour m'accompagner dans une thèse et c'était avec grand intérêt que j'ai accepté ce sujet que tu m'avais proposé.

À l'époque, je n'avais pas idée de l'étendue des travaux que cela représentait. Cependant, j'ai le sentiment que les efforts fournis pour produire ce document m'ont permis d'accroître considérablement mes connaissances en virologie, notamment fondamentale, ce qui me sera sans doute utile pour la suite de ma carrière et de nos travaux.

Je te remercie de la patience, des conseils et de l'encadrement dont tu as fait preuve en tant que directeur de cette thèse d'exercice.

**Après quelques années de vie passées sur Terre, il m'est enfin donné l'occasion de pouvoir formellement remercier les personnes qui comptent pour moi.**

À tous ceux qui, sans façon, m'ont donné cours et formations, qui m'ont transmis leur savoir quelle que soit leur école ou leur parcours, ceux qui ont pu faciliter mon chemin et ceux qui m'ont ouvert des portes. À mes maîtres, sachez que je ne vous oublie pas, et que je vous resterai à jamais redevable.

À tous les professionnels du CHU de Lille et du CH de Lens avec lesquels j'ai pu interagir, notamment ceux des services d'hormonologie, pneumologie, centre antipoison, biochimie, virologie, bactériologie, hématologie, parasito-mycologie, maladies infectieuses et ULR3610, vous avez mon sincère respect.

Je tiens également à rendre un hommage tout particulier à l'équipe qui s'est formée pour répondre aux enjeux de la crise Covid au Centre de Biologie Pathologie. Ces personnes, issues du laboratoire de virologie mais également d'un grand nombre de volontaires, n'ont pas hésité à se mobiliser jour et nuit sans relâche pour ces patients, à proximité directe d'un virus réputé mortel et dont on ne connaissait que peu de choses.

L'accueil que vous m'avez réservé en tant que pauvre FFI dans la Team Suivi puis dans le reste l'équipe et cette expérience que j'ai pu vivre à vos côtés resteront gravés à jamais.

À l'ensemble de mes cointernes, qui sont parvenus à me supporter pendant au moins 6 mois. Tout d'abord, je vous en félicite et salue votre patience à toute épreuve.

Ensuite, je vous exprime ma sincère gratitude. Car il est certain que sans vous, sans nos échanges passionnés et sans ces moments uniques partagés au cours de ces dernières années, l'expérience de ces semestres d'Internat n'aurait jamais pu être aussi enrichissante et agréable.

À la famille des internes et FFI Covid avec qui je partage un lien tout particulier : Laurine, Youssef, Ambroise, Mickaël, Chloë, Ibtissem, Julien et bien sûr mon indéfectible binôme Ilyes.

À mes cointernes lors de mon stage au CH de Lens : Leïla, Ali, Adrien et Marie-Amélie. Il est clair qu'il s'agissait d'une expérience dépaysante pour certains d'entre nous, mais ô combien enrichissante, et j'ai été heureux que ce soit à vos côtés.

À ceux avec qui j'ai partagé un stage de bactériologie haut en couleur : Guillaume, Manon, Mariam et Thomas. Merci tout particulièrement à Malo et Emmanuelle en tant qu'internes senior pour toutes vos leçons improvisées sur les coins de bureaux et de paillasses en bactério et en infectio.

Aux cointernes en hématologie avec qui j'ai partagé ce stage trop court, rythmés par nos topos, sympos, semaines spé, myelo, BOM, consults, changement de secteurs, évats de lames, et j'en passe : Adrien, Guillaume, Ilyès, Inès et Manon. Mais surtout à Fanny et Leïla double-détentrices de la médaille de cointerne, sans qui je n'aurais jamais pu m'en sortir de toutes ces histoires farfelues de planning et avec qui, à mon humble avis, on a formé une équipe de choc.

À Alexandre, compagnon de virologie et avec qui je n'ai encore jamais pu passer de semestre sans l'émergence d'une nouvelle pandémie virale. Merci pour ce binôme et pour ton amitié.

Au quatuor exceptionnel qu'on a pu former en paramyco, experts des sérologies en touché-coulé, des dermatophytes et de tant d'autres missions qui, je pense, nous ont tous marqué : ToxoCaro qui m'a fait découvrir l'anapath, Fanfan la présidente désignée volontaire et Dr. Guig recordman toutes catégories du cointernat avec moi-même l'humble chauffeur en chef.

Aux cointernes en infectio, qui ont vu débarquer un microbiologiste en herbe en dehors de sa zone de confort : Antoine, Louise, Malik (ou Mahdi ?), Marie-Elise, Mathilde, Maxime et Natésan. Je vous remercie pour votre accueil, pour l'ambiance au top et pour tout ce que j'ai pu apprendre à vos côtés, que ce soit en hospit', en transversal ou ailleurs !

Merci également à Claire, Pauline, Kévin et Camille, pour votre amitié, votre aide et vos conseils au cours de cette période.

À toutes nos amitiés forgées depuis mon enfance et au cours des différentes périodes de ma vie, maintenues jusqu'à ce jour et je l'espère jusqu'au dernier. Vous vous reconnaîtrez ici : Toulouse champions, Triolo et ses MCs, les Golds, la Team Lezennes, le Q-Est, le clan villeneuvois en P1, la Team Pharma, la promo princeps 1H-EID et l'Internat.

À toute ma famille, fidèle et digne, issue des plaines de l'Atlas, des montagnes du Rif et du plat Pays qui sont les miens. Je sais pouvoir compter sur nous-même à n'importe quel moment et que peu importe où je me trouve je ne serai jamais seul.

À mes petites sœurs et mon petit frère, je m'excuse de ne pas suffisamment exprimer l'amour que je vous porte et que vous méritez.

À mon père et à ma mère, grâce à vous, je n'ai jamais connu le manque, et ce sur aucun plan. Je vous remercie pour tous vos sacrifices consentis et que quelconque réussite qui m'incombe soit la vôtre.



# **Sommaire**

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	<b>21</b>
A. LES VIRUS ET LA QUETE D'IDENTITE .....	21
B. VIROME HUMAIN .....	24
C. METAGENOMIQUE VIRALE.....	25
<b>II. COMPOSITION ET DIVERSITE DU VIROME HUMAIN</b> .....	<b>27</b>
A. VIRUS DES CELLULES EUCARYOTES.....	27
B. VIRUS DES CELLULES PROCARYOTES.....	36
<b>III. METHODES D'ETUDE DU VIROME HUMAIN</b> .....	<b>41</b>
A. APPROCHES DE SEQUENÇAGE (WETLAB).....	42
B. ANALYSE BIOINFORMATIQUE (DRYLAB).....	49
<b>IV. VIROME DES DIFFERENTS SITES ANATOMIQUES</b> .....	<b>56</b>
A. VIROME INTESTINAL.....	58
B. VIROME ORAL .....	69
C. VIROME RESPIRATOIRE .....	70
D. VIROME CUTANE .....	71
E. VIROME SANGUIN .....	73
F. AUTRES VIROMES .....	75
<b>V. ASSOCIATIONS AVEC DES PATHOLOGIES HUMAINES</b> .....	<b>77</b>
A. MALNUTRITION .....	78
B. MALADIES METABOLIQUES .....	79
C. AUTOIMMUNITE .....	80
D. IMMUNODEPRESSION .....	84
E. MALADIES CARDIOVASCULAIRES.....	88
F. AUTRES SITUATIONS PATHOLOGIQUES .....	89
<b>VI. CONCLUSION ET PERSPECTIVES</b> .....	<b>95</b>
A. CONCLUSION.....	95
B. PERSPECTIVES .....	96
<b>VII. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>99</b>

## **Liste des figures**

Figure 1 : Représentation d'un arbre du vivant .....	21
Figure 2 : Représentation tridimensionnelle de la virosphère.....	23
Figure 3 : Représentation des 4 grands types d'interactions entre bactériophages et bactéries .....	37
Figure 4 : Présentation des étapes d'une analyse métagénomique virale .....	41
Figure 5 : Protocole NetoVIR.....	46
Figure 6 : Présentation de 3 technologies utilisées en métagénomique .....	47
Figure 7 : Représentation visuelle des concepts de richesse et d'uniformité/diversité.....	51
Figure 8 : Présentation du pipeline de métagénomique virale.....	53
Figure 9 : Liste des potentiels biais introduits aux différentes étapes de l'analyse du virome .....	55
Figure 10 : Taux de détection et d'expression des virus eucaryotes selon le type de tissu humain ....	57
Figure 11 : Quantités et proportions des différents microorganismes du microbiote intestinal .....	58
Figure 12 : Répartition des familles virales au sein du virome intestinal.....	59
Figure 13 : Prédiction de la répartition des hôtes des bactériophages du virome intestinale .....	60
Figure 14 : Évolution du virome intestinal au cours des premiers mois de vie .....	63
Figure 15 : Reconstruction de l'évolution de la composition du virome intestinal au cours de la vie .	64
Figure 16 : Composition bactérienne et physico-chimique du tractus gastro-intestinal.....	65
Figure 17 : Impact du lait maternel sur virome intestinal.....	67
Figure 18 : Microorganismes du virome oral .....	69
Figure 19 : Composition bactérienne et physico-chimique de l'arbre respiratoire .....	70
Figure 20 : Répartition des microorganismes selon la zone cutanée prélevée .....	72
Figure 21 : Comparaison du taux de positivité de virus humains à ADN du virome sanguin de trois études.....	73
Figure 22 : Taux de prévalence et abondance des virus du virome sanguin à ADN .....	74
Figure 23 : Principales familles virales du virome humain selon le site anatomique .....	76
Figure 24 : Contigs du virome intestinal associés à la malnutrition aigüe sévère .....	78
Figure 25 : Différences d'abondance parmi des bactériophages du virome intestinal selon le type de prédisposition à la polyarthrite rhumatoïde.....	81
Figure 26 : Différences d'abondance relative parmi des bactériophages du virome intestinal selon la maladie inflammatoire chronique de l'intestin du patient.....	82
Figure 27 : Différences d'abondance relative et de taux de positivité des virus humains à ADN du virome cutané des patients atteints d'un déficit en DOCK8.....	84
Figure 28 : Impact du tacrolimus et du valganciclovir sur le virome sanguin à ADN chez des patients transplantés d'organes solides.....	86
Figure 29 : Abondance relative des bactériophages, classés selon leur hôte associé, en fonction de la présence ou non d'une vaginose bactérienne .....	90
Figure 30 : Fréquence de détection de virus humains dans certaines tumeurs cancéreuses .....	92
Figure 31 : Virome intestinal en fonction de la réponse clinique dans les suites d'une transplantation de microbiote fécal pour le traitement du syndrome métabolique. ....	94

## **Liste des tableaux**

Tableau 1 : Familles des virus humains .....	31
Tableau 2 : Familles des virus des parasites.....	33
Tableau 3 : Familles des mycovirus .....	34
Tableau 4 : Familles des virus de plante.....	35
Tableau 5 : Familles des bactériophages.....	39
Tableau 6 : Familles des archéophages.....	40

## Liste des abréviations

**AAV** : adeno-associated virus

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**ADNc** : ADN complémentaire

**AMG**: Auxiliary Metabolic Genes

**ARN**: Acide ribonucléique

**ARNr** : ARN ribosomal

**CCP** : Peptides Cycliques Citrullinés

**CCR** : Cancer colorectal

**CD4** : Lymphocytes T CD4+

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CO<sub>2</sub>**: Dioxyde de carbone

**crAss**: cross-Assembly

**CRISPR**: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats

**CSH** : cellules souches hématopoïétiques

**db** : double brin

**DPNI** : Dépistage prénatal non invasif

**DT1** : Diabète de type 1

**DT2** : Diabète de type 2

**EGM** : Élément Génétique Mobile

**gp** : glycoprotéine

**GTex** : Genotype Tissue expression

**HCirV-1**: human circovirus 1

**HHV**: Human Herpes Virus

**HHV-6A**: *Roseolovirus humanbeta6a*

**HHV-6B**: *Roseolovirus humanbeta6b*

**HLA** : Human Leukocyte Antigen

**HTA** : Hypertension artérielle

**HV** : Homologous Virus

**ICD** : infections récidivantes à *Clostridium difficile*

**iciHHV6**: inherited chromosally integrated HHV-6

**ICSP**: International Committee on Systematics of Prokaryotes

**ICTV**: International Committee on Taxonomy of Viruses

**kpb** : millier de paire de base

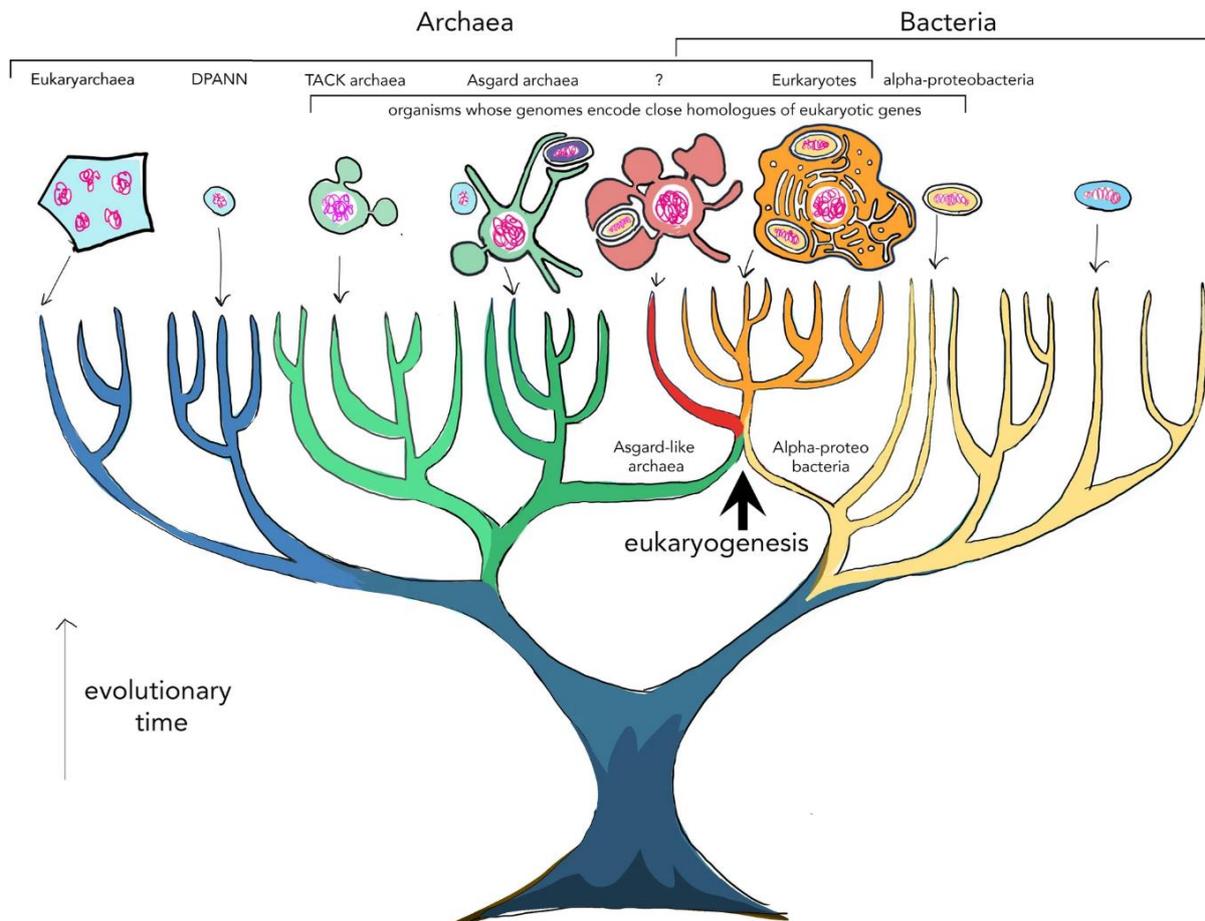
**LASL**: Linker Amplified Shotgun Library

**LED:** Lupus Erythémateux Disséminé  
**LPS :** Lipopolysaccharides  
**LRV :** Leishmania RNA Virus  
**MC :** Maladie de Crohn  
**MDA :** Multiple Displacement Amplification  
**MICI :** Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin  
**NCBI:** National Center for Biotechnology and Information  
**NGS:** Next Generation Sequencing / Séquençage haut-débit  
**OTU:** Operational Taxonomic Unit  
**p :** p-value  
**pb :** paire de base  
**PCR :** Polymerase Chain Reaction  
**PES :** polyéthersulfone  
**pH :** potentiel Hydrogène  
**PR :** Polyarthrite rhumatoïde  
**qPCR :** PCR en temps réel  
**RCH :** Rectocolite Hémorragique  
**REH :** rétrovirus endogènes humains  
**RNA-seq:** séquençage ARN  
**RPKM:** Reads Per Kilobase per Million mapped reads  
**sb :** simple brin  
**SEP :** Sclérose en plaques  
**SIDA :** Syndrome d'immunodéficience acquise  
**SISPA :** Sequence Independant Single Primer Amplification  
**TCGA:** The Cancer Genome Atlas  
**TI:** Transcriptase Inverse  
**TMF:** Transplantation de microbiote fécal  
**TNF:** Tumor Necrosis Factor  
**TOS:** Transplantés d'organes solides  
**TTV:** Torque Teno Virus  
**UHGG:** Unified Human Gastrointestinal Genome  
**VIH :** Virus de l'immunodéficience humaine  
**VLP :** Virus Like Particles  
**Φ :** phage

# I. Introduction

## A. Les virus et la quête d'identité

Les virus ont toujours occupé une place singulière en microbiologie. En effet, ils sont souvent écartés du monde vivant, comme en témoigne leur exclusion dans les représentations phylogénétiques des origines de la vie [Fig. 1]. Néanmoins, les virus possèdent des propriétés communes avec le monde du vivant, notamment leur capacité de mutation et d'évolution pour s'adapter à leur environnement [1].



**Figure 1 : Représentation d'un arbre du vivant [2]**

Hypothèse phylogénétique de l'origine des cellules eucaryotes à partir de la fusion d'une archée avec une bactérie. Les virus ne sont pas représentés ici.

Si l'existence des virus est évoquée depuis le 19ème siècle, la quête d'une identité claire aura été longue. Ils étaient identifiés jusqu'au début des années 1950 comme des agents filtrables, qui franchissaient les filtres destinés à retenir les bactéries [3]. Mais la filtrabilité était insuffisante pour caractériser les virus, en particulier parce que certaines bactéries, telles que les mycoplasmes, étaient capables de franchir les filtres utilisés [3].

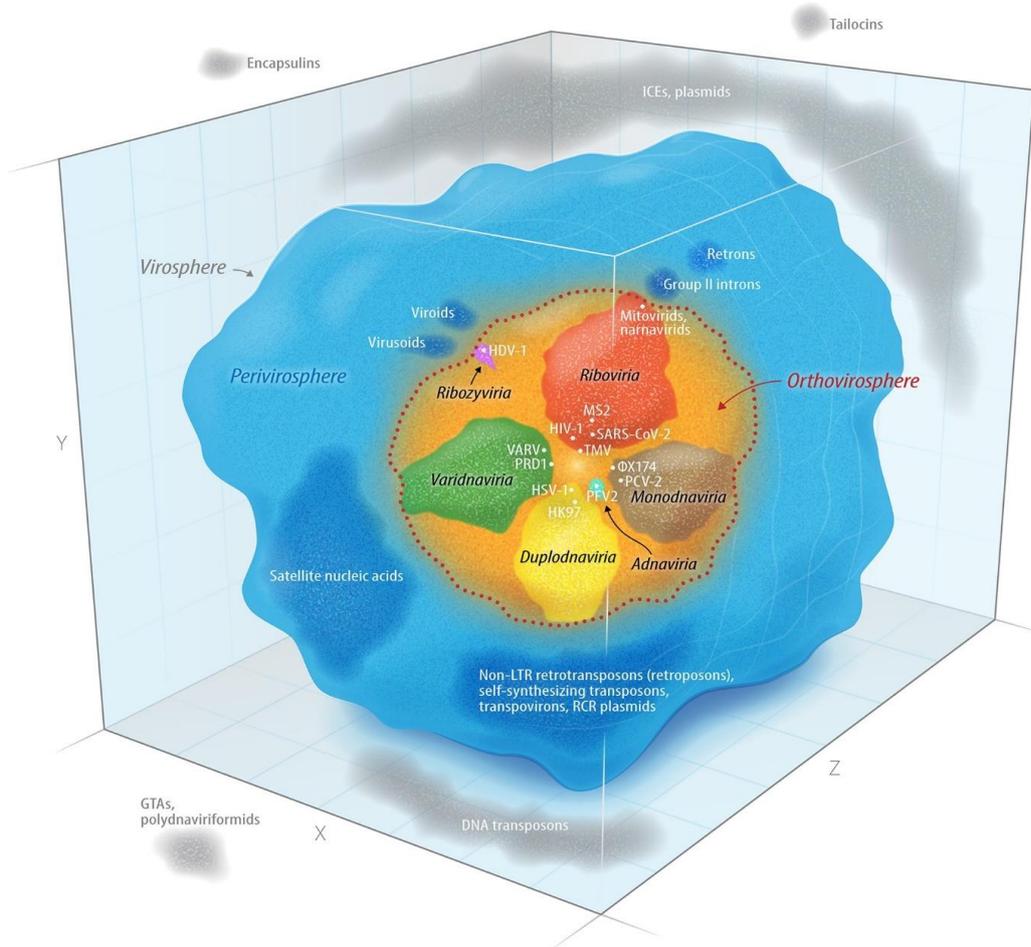
Suite à ses travaux portant sur le virus de la mosaïque du tabac et les phages, André Lwoff ouvre une discussion sur les caractéristiques des virus [4], qui aboutit à des propositions de définitions claires et discriminantes du virion, particule virale de la phase infectieuse extracellulaire [5], puis du virus [3,6].

*« La particule virale, dénommée virion, est constituée d'un seul type d'acide nucléique, porteur de l'information génétique, et de protéines organisées en sous-unités structurales formant une capsidie autour de lui. Pour certains virus, la capsidie est recouverte d'une enveloppe lipidique, appelée aussi peplos. Les virus se répliquent à partir de leur seul matériel génétique, ils sont incapables de croître et de se diviser, ils sont dépourvus de tout système de production d'énergie, ils ont besoin d'un hôte cellulaire, eucaryote ou procaryote selon le cas, pour se répliquer. La cellule infectée par un virus devient de fait une deuxième forme de circulation et d'expression du virus dans la biosphère, parallèlement au virion, et interconnectée avec lui ».*

Cette définition, à la fois structurale et fonctionnelle, permet de différencier les virus des autres microorganismes mais aussi des autres éléments génétiques, et continue de guider les virologues. Néanmoins, elle est remise en question, notamment avec les découvertes des mycovirus ne produisant pas de virion (et pourtant pouvant se transmettre de manière verticale et horizontale [7]), et celles des virus géants qui codent pour des enzymes comparables à celles du cycle de Krebs [8].

Des discussions récentes **[Fig. 2]** ont abouti à la rédaction d'une nouvelle définition opérationnelle qui distingue, au sein de la virosphère, les virus *sensu stricto* codant pour leur(s) protéine(s) majeure(s) de structure, des viriformes, viroïdes et acides nucléiques satellites [9].

*« Les virus sensu stricto sont définis de manière opérationnelle par l'ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses) comme un type d'Élément Génétique Mobile (EGM) codant pour au moins une protéine qui constitue un composant majeur du virion enveloppant l'acide nucléique de l'EGM respectif, et donc le gène codant pour la protéine majeure du virion elle-même ; ou comme des EGMs dont il est clairement démontrable qu'ils appartiennent à une lignée de descendance évolutive de telles entités codant pour la protéine majeure du virion. »*



**Figure 2 : Représentation tridimensionnelle de la virosphère [10]**

Les virus *sensu stricto* sont regroupés dans l'orthovirosphère. Les autres éléments génétiques mobiles sont répartis dans les limites périvirosphère et au-delà.

Les virus ont évolué en se spécialisant pour pouvoir infecter toutes les formes de vie, procaryotes ou eucaryotes et dans tous les environnements explorés [11]. La plupart sont même spécifiques d'une seule espèce, voire d'un seul type de cellule au sein d'une espèce.

On parle donc de coévolution virus/hôte régie en particulier par des mécanismes d'adaptation et d'échappement [1]. Les virus sont également décrits comme moteurs de l'évolution [12]. À ce titre des échanges de matériel génétique entre virus et cellules hôtes sont également décrits, notamment grâce aux rétrovirus endogènes chez les eucaryotes [1] et grâce aux phages chez les procaryotes [13].

L'infection virale, classiquement décrite comme étant au détriment de la cellule hôte, peut également être tout autant à son bénéfice. Le virus peut ainsi induire, par exemple, une prolifération cellulaire [14] ou conférer un avantage compétitif par la transmission de gènes ou non [15-17].

## B. Virome humain

Le corps humain, composé de ses propres cellules, abrite également en son sein et à sa surface des organismes vivants très variés et, de façon transitoire, des matières organiques (végétales et animales) ou inorganiques (particules aériennes). Parmi les organismes vivants capables de coloniser ou d'infecter le corps humain, on retrouve en premier lieu les bactéries, mais également les archées, les champignons et les autres parasites eucaryotes [18].

Il existe plusieurs espèces de virus pouvant infecter chacun de ces éléments et donc pouvant être présentes au niveau corps humain. C'est cette communauté de virus que l'on nomme virome humain [18].

Celui-ci est donc composé des virus des espèces des domaines *Eukarya* (virus de plantes, d'algues, de champignons, de parasites, d'animaux non humains et humains), *Archaea* (virus d'archées), *Bacteria* (bactériophages) et potentiellement même de virus géants (*Mavivirus* et *Sputnivirus*, anciennement *Lavidaviridae* : virophages de *Mimivirus* [19]).

Le virome est donc, au moins en partie, le reflet des autres organismes présents dans un microbiote donné [18]. Néanmoins de nombreux autres facteurs entrent en jeu dans l'équilibre des populations virales et elles n'en constituent donc pas un miroir parfait [20].

Le nombre de bactéries que renferme le corps humain a récemment été réévalué à environ  $10^{14}$  ce qui est comparable au nombre de cellules humaines [21]. Classiquement le ratio virus/bactérie dans les prélèvements humains varie entre 0.1 et 10 [22]. On estime donc que les nombres de virus, de cellules humaines et bactériennes sont d'un ordre de grandeur similaire [22].

De par leur capacité de prédation spécifique, les virus pourraient également jouer un rôle de régulateur de diversité des espèces microbiennes. L'exemple le plus étudié est celui de la relation proie-prédateur des bactéries-bactériophages lytiques. La théorie « Killing-The-Winner » issue d'équations de type Lotka-Volterra décrit un modèle où le pic d'abondance d'une proie (bactérie) précède celui de son prédateur (bactériophage) et vice-versa. Cette dynamique permettrait de maintenir la diversité des microbiotes [23-25].

Les composants bactériens et fongiques du microbiote montrent des variations majeures en fonction du site de prélèvement [18]. De manière parallèle, ces variations quantitatives et qualitatives sont également constatées avec les virus [26,27]. Ces différences suggèrent qu'il existe un virome pour chaque site anatomique.

Parmi ces viromes, des variations interindividuelles importantes ont été mises également en évidence. Ces différences ont pu être associées à de nombreux facteurs, notamment l'âge, l'origine géographique, l'entourage, le patrimoine génétique, le régime alimentaire, certains médicaments (antibiotiques et immunosuppresseurs) et certaines pathologies (sans compter les virus eucaryotes directement responsables de pathologies humaines) [18,28].

## **C. Métagénomique virale**

L'essor des nouvelles techniques de séquençage, de plus en plus performantes et notamment les approches de métagénomique, a permis à la microbiologie de faire un énorme pas en avant. Ces avancées ont contribué en effet à la caractérisation du microbiote humain. Pourtant l'étude du virome n'a pas connu la même vitesse, et n'a été possible que dans un deuxième temps.

Ceci s'explique par plusieurs facteurs. Contrairement aux autres composants du microbiote et preuve de leur diversité remarquable, les virus ne possèdent aucune séquence universellement conservée et suffisamment spécifique (par comparaison, par exemple, à l'ARN ribosomique 16S des bactéries ou 18S des champignons), des méthodes innovantes de séquençages non ciblées furent donc nécessaires.

De plus, bien que le nombre de virus soit important dans un virome donné, la quantité d'acides nucléiques issue des virus est sans commune mesure avec celles des procaryotes ou eucaryotes [20,29], du fait d'un génome viral de taille bien inférieure.

Il a fallu développer de nombreuses méthodes d'enrichissement et de purification des acides nucléiques viraux et les adapter aux différents types de prélèvement, chacune de ces méthodes présentant des avantages et des inconvénients, notamment l'introduction de nombreux biais de séquençage et le risque d'amplification des contaminations environnementales [18,29].

Cette approche a d'abord été utilisée pour séquencer le virome de l'eau de mer en 2002 [30]. Un an plus tard, la même équipe publie une étude du virome présent dans des selles humaines [31]. Pour chacune de ces études, la plupart des séquences identifiées correspondent à des bactériophages. Cependant, la grande majorité des séquences d'acides nucléiques obtenus ne correspondent à aucune espèce présente dans les bases de données existantes. Ceci permet de révéler l'étendue du nombre de virus encore inconnus, qualifiée de « matière noire virale » (Viral Dark Matter [32]) [18]. L'étude de cette matière noire virale, constitue un enjeu majeur dans la découverte de nouveaux virus et a déjà fait ses preuves, notamment en 2019 avec la découverte d'une nouvelle famille de virus, les *Redondoviridae* [33].

La culturomique virale pourrait s'avérer être une autre approche complémentaire à l'élucidation du virome humain et de sa « matière noire virale ». Il est en effet beaucoup plus simple de reconstruire le génome entier d'un virus inconnu issu d'une culture pure. Pour ce faire, l'optimisation des méthodes de culture cellulaire est souhaitable, afin de multiplier de façon importante le nombre de lignées cellulaires testées et d'accroître les chances d'observer un effet cytopathogène viral. Ces avancées passeront probablement par l'automatisation et la miniaturisation des techniques de culture [34].

En plus de caractériser les microbiotes, les outils de métagénomique sont appliqués à la microbiologie clinique. Certaines équipes utilisent ces outils en combinant des approches syndromiques, microbiologiques et bioinformatiques pour détecter tout type d'agent infectieux (virus à ARN et ADN, bactéries, champignons, parasites) puis confirmer leur identification, tout en interprétant leur lien avec la présentation clinique du patient. [35]. L'utilisation de ces outils dans ce contexte peut également permettre la découverte de nouveaux virus, comme ce fut le cas en 2023 pour HCirV-1 (human circovirus 1) chez un patient transplanté cœur-poumons atteint d'hépatite chronique [36].

L'objectif de cette thèse est de réaliser une revue de la littérature sur la description du virome humain, des méthodes permettant son étude, ainsi que les associations physiologiques ou pathologiques rapportées.

## **II. Composition et diversité du virome humain**

Les virus sont reconnus comme étant l'entité biologique la plus abondante et diversifiée [37], notamment par le fait qu'on en décrit plusieurs pour chaque espèce d'eucaryote et de procaryote. Il existe également une large hétérogénéité de structure, de taille et de forme concernant tout autant la particule virale que son génome [18].

Le but de ce chapitre n'est pas de détailler l'ensemble des virus qui composent le virome humain. Ici seront citées ou brièvement décrites, les principales familles de virus, quel que soit leur hôte, fréquemment retrouvées dans l'étude du virome humain.

Il est à noter également que pour certains de ces virus, l'hôte n'est pas encore attribué avec certitude. C'est principalement le cas pour les virus découverts uniquement par métagénomique et pour lesquels les capacités de réplication sont encore inconnues. Par exemple, un nouveau virus identifié par métagénomique dans des selles humaines pourrait tout autant être issu d'un autre hôte (bactérie, champignon, amibe, plante, etc.). De plus, la détection d'un virus lors de l'analyse métagénomique est fortement liée aux méthodes de prélèvement (risque de contamination) et d'enrichissement des particules virales (élimination des virus retrouvés principalement au niveau intra-cellulaire).

### **A. Virus des cellules eucaryotes**

Nous présentons ici aussi bien les virus infectant les cellules humaines que d'autres cellules eucaryotes, et pouvant être présents dans le virome humain.

#### **1. Virus infectant les cellules humaines**

Les virus humains possèdent la capacité d'infecter les cellules humaines, ce qui justifie, en soi, le grand intérêt qui leur est porté. Certains d'entre eux sont reconnus pour être responsables d'infections aiguës ou chroniques ou d'être en latence, mais d'autres colonisent de façon transitoire ou permanente les cellules humaines sans être associés, pour l'instant, à la moindre maladie [18].

Le terme « virus orphelins » est parfois attribué à ceux capables d'infecter les cellules humaines et pour lesquels il n'y a pas encore de preuve d'une éventuelle pathogénicité *in vivo*. Ce fut le cas pour les échovirus [38], pour « Enteric Cythopathogenic Human Orphan Virus », désormais associés à un large spectre de pathologies et classé dans le genre *Enterovirus*, famille *Picornaviridae* [39].

Des virus reconnus comme pathogènes peuvent être également retrouvés chez l'individu sain plus ou moins fréquemment en fonction du virome étudié et des méthodes utilisées. Cette situation peut s'expliquer par plusieurs phénomènes qui peuvent s'additionner :

- Le portage asymptomatique (ou infra-clinique) transitoire : c'est notamment le cas chez l'enfant avec les virus des infections respiratoires et gastrointestinales [40,41].
- La latence virale : il s'agit de la capacité pour un virus d'établir, après une primo-infection, une latence plus ou moins prolongée dans les cellules de l'hôte en réduisant leur expression génique. Ils peuvent ensuite se réactiver sous certaines conditions, notamment l'immunodépression. Le cas le plus connu concerne les virus de la famille *Orthoherpesviridae* (anciennement *Herpesviridae* [39]), capables d'établir une latence à vie avec un tropisme cellulaire qui dépend de l'espèce virale. C'est également le cas pour certains virus des familles *Adenoviridae* [42,43], *Papillomaviridae* [44], *Polyomaviridae* [45] et *Parvoviridae* [46].
- Intégration dans le génome humain : certains virus sont capables d'intégrer leur génome dans le génome des cellules humaines somatiques ou germinales selon leur tropisme cellulaire. Ce phénomène est décrit de façon obligatoire pour les *Retroviridae* [47] et de façon occasionnelle pour le virus de l'hépatite B [48,49], un adeno-associated virus [50], un papillomavirus [51], le Merkel cell polyomavirus [52] et deux espèces de la famille *Orthoherpesviridae* (*Roseolovirus humanbeta6a* et *Roseolovirus humanbeta6b*, également appelés HHV-6A et HHV-6B) [53].

Si un gamète contenant le provirus intégré aboutit à la fécondation, l'ensemble des cellules du descendant posséderont une copie du provirus intégré. Cette copie est ensuite transmise de manière héréditaire selon les lois de Mendel, c'est le cas pour les rétrovirus endogènes humains ([54]) et pour ici HHV6 (inherited chromosally integrated HHV-6) [55].

Actuellement, on compte parmi les virus capables d'infecter les cellules humaines et pour lesquels il n'y a pas encore de preuve de pathogénicité : la famille des *Anelloviridae*, le *Pegivirus* (anciennement virus de l'hépatite G, appartenant à la famille des *Flaviviridae*), les adeno-associated virus (AAV qui appartiennent à la famille des *Parvoviridae* et sont des virus satellites aux virus la famille *Adenoviridae*) et *Orthoreovirus* (famille *Spinareoviridae*) [56]. Ces virus sont souvent considérés comme des virus commensaux [57] et sont fréquemment retrouvés dans l'étude du virome. Par ailleurs, d'autres virus sont fréquemment retrouvés dans les prélèvements humains, sans pour autant qu'on soit sûr qu'ils soient capables d'infecter des cellules humaines.

Nous proposons ci-dessous une brève description de certaines de ces familles de virus moins connus.

### ***Anelloviridae***

En 1997, Nishizawa *et al.* découvrent un virus chez un patient atteint d'hépatite post-transfusionnelle non-A à G. Ils le dénomment TT virus (TTV) d'après les initiales du patient [58]. Ce virus sera renommé Transfusion-Transmitted virus après qu'il soit mis en évidence chez des donneurs de sang et dans de nombreux produits dérivés du sang [59], puis finalement Torque Teno Virus en hommage à son génome en forme de collier. Il est le premier représentant de la famille *Anelloviridae* composée de virus nus à ADN circulaire simple-brin de petite taille (2 à 4 kpb). Parmi cette famille, on distinguait trois virus, Torque Teno, Torque Teno mini et Torque Teno midi. En 2022, ces virus ont été reclassés respectivement en 3 genres distincts : *Alphatorquevirus*, *Betatorquevirus*, et *Gammatorquevirus* [39]. Il existe un quatrième genre, *Gyrovirus* [60], qui était classé à l'origine parmi la famille *Circoviridae* et déplacé en 2015 vers la famille *Anelloviridae* [39].

On retrouve TTV sur différents types de prélèvements humains avec une forte prévalence qui varie fortement selon la sensibilité de la technique utilisée (PCR vs séquençage, couple d'amorces) et la zone géographique [61], si bien qu'il est dit pantropique [61]. Les *Anelloviridae* font l'objet d'une diversité génétique très importante, les hypothèses avancées suggèrent un taux de mutation important (de l'ordre de  $10^{-4}$  substitutions par site et par an) ou des recombinaisons entre anellovirus [62]. L'anellome fait référence aux évolutions dynamiques qu'on observe avec les différentes espèces et génotypes de virus de la famille *Anelloviridae* chez une population ou un individu.

À ce jour, aucun effet pathogène n'a été identifié avec ces virus et ils semblent être commensaux [18]. Néanmoins, leur réplication est très régulée par le système immunitaire, et on estime que 90% des 10 milliards de virions par millilitre générés dans les corps humains sont éliminés par le système immunitaire [63,64]. De plus, la charge virale sanguine est corrélée avec le niveau d'immunodépression, notamment de la réponse lymphocytaire T [65]. Il est actuellement envisagé d'utiliser de la charge virale TTV pour la surveillance du statut immunitaire chez les patients transplantés, notamment les greffés de rein, pour permettre d'adapter la posologie du traitement immunosuppresseur afin de réduire les complications associées avec un sous-dosage (rejet du greffon) ou un surdosage (infections opportunistes) [66,67].

### ***Circoviridae***

Cette famille, de virus nus à ADN simple-brin circulaire de petite taille (2 à 4 kpb), est divisée en 2 genres, *Circovirus* et *Cyclovirus*, contenant actuellement respectivement 2 et 12 espèces retrouvées chez l'être humain. Bien que les *Circoviridae* apparaissent ubiquitaires dans les études du virome intestinal humain, y compris chez l'individu sain (*Cyclovirus* en particulier) [29], il n'est pas encore établi que toutes ces espèces, identifiées par méthodes moléculaires uniquement, soient capables d'infecter les cellules humaines [39]. C'est le cas, en revanche pour HCirV-1, mis en évidence par hybridation *in situ* sur biopsie hépatique en 2023 [36].

### ***Genomoviridae***

Il s'agit d'une famille de virus nus à ADN simple-brin circulaire de petite taille (environ 2 kpb) principalement retrouvé dans l'environnement, parmi les virus de plante et les mycovirus [68]. Plusieurs de ses espèces sont retrouvées uniquement sur des prélèvements humains [69] notamment du sérum ou du liquide cébrospinal [70] mais il n'est pas avéré qu'elles soient capables d'infecter les cellules humaines.

### ***Redondoviridae***

Cette famille, dont la découverte date de 2019 [33], comporte des virus nus à ADN simple-brin circulaire de petite taille (environ 3 kpb). Elle est actuellement constituée d'un seul genre, *Torbevirus*, et de deux espèces *Vientovirus* (*Torbevirus viento*) et *Brisavirus* (*Torbevirus brisa*), principalement retrouvées sur des prélèvements humains au niveau oral, respiratoire et intestinal [39]. Il est présumé que cette famille infecte les cellules humaines, mais des études récentes suggèrent que leur hôte serait *Entamoeba gingivalis* [71].

## ***Retroviridae* : les rétrovirus endogènes humains (REH)**

Les REH représentent probablement 5 à 8% du génome humain [72], leur intégration aurait eu lieu au cours de l'histoire humaine selon le mécanisme décrit précédemment. La quasi-totalité de ces intégrations sont désormais défectives [29], mais certaines permettent encore la production de particules virales [73]. De plus il apparaît qu'ils sont impliqués dans une grande proportion des séquences d'initiation de transcription des gènes humains [74].

## ***Picobirnaviridae***

Il s'agit d'une famille de virus nus à ARN double-brin de petite taille (environ 4 kpb) généralement bi-segmenté qu'on retrouve fréquemment sur prélèvements d'origine humaine [39]. Leur association potentielle avec les diarrhées est évoquée, mais des études récentes suggèrent qu'ils sont des bactériophages ou des mycovirus [39,75,76].

La répartition des familles connues, en fonction de la typologie de leur acide nucléique, est présentée ci-dessous à titre indicatif **[Tableau 1]**.

**Tableau 1 : Familles des virus humains**

Virus à ADN		Virus à TI		Virus à ARN		
ADN double brin	ADN simple brin	TI	ARN double brin	ARN simple brin de polarité positive	ARN simple brin de polarité négative	ARN simple brin circulaire
<i>Orthoherpesviridae</i>	<i>Anelloviridae</i>	<i>Hepadnaviridae</i>	<i>Picobirnaviridae</i> ?	<i>Coronaviridae</i>	<i>Filoviridae</i>	<i>Kolmioviridae</i>
<i>Adenoviridae</i>	<i>Circoviridae</i>	<i>Retroviridae</i>	<i>Sedoreoviridae</i>	<i>Astroviridae</i>	<i>Paramyxoviridae</i>	
<i>Papillomaviridae</i>	<i>Parvoviridae</i>		<i>Spinareoviridae</i>	<i>Caliciviridae</i>	<i>Pneumoviridae</i>	
<i>Polyomaviridae</i>	<i>Redondoviridae</i> ?			<i>Flaviviridae</i>	<i>Rhabdoviridae</i>	
<i>Poxviridae</i>	<i>Genomoviridae</i> ?			<i>Hepeviridae</i>	<i>Arenaviridae</i>	
				<i>Matonaviridae</i>	<i>Hantaviridae</i>	
				<i>Picornaviridae</i>	<i>Nairoviridae</i>	
				<i>Togaviridae</i>	<i>Peribunyaviridae</i>	
					<i>Phenuiviridae</i>	
					<i>Orthomyxoviridae</i>	

Adaptation de [39,77] ; TI : Transcription Inverse ; ? : Rôle d'hôte non clairement établi

## 2. Virus des parasites

Une proportion importante de la population mondiale est colonisée de façon plus ou moins chronique et asymptomatique par des protistes ou des nématodes. Par exemple, on retrouve les amibes du genre *Blastocytis* au niveau de l'intestin humain avec une fréquence allant de 0.5% à 100% selon les régions du globe [78]. Ces derniers, ainsi que plusieurs espèces de nématodes ont été associés avec une augmentation de la richesse et de la diversité du microbiote intestinal [78,79]. La cavité buccale, quant à elle abrite fréquemment *Entamoeba gingivalis* [80] et *Trichomonas tenax* [81].

Tout récemment une étude s'est intéressée au transcriptome de parasites infectant les vertébrés dont l'espèce humaine, parmi ceux des genres *Brugia*, *Dirofilaria*, *Loa*, *Onchocerca*, *Ascaris*, *Toxocara*, *Ancylostoma*, *Strongyloides*, *Trichinella* et *Trichuris* [82]. Elle a permis la découverte de nombreux nouveaux virus de ces parasites dont la plupart étaient attribués aux familles *Totiviridae*, *Partitiviridae*, *Rhabdoviridae* et *Lispiviridae*. De plus, elle a mis en évidence une réponse humorale humaine spécifique contre un virus du parasite *Onchocerca volvulus* chez tous les individus d'une cohorte composée de patients atteints d'onchocercose [82].

Très peu de données sont disponibles au sujet de ces virus et donc sur leur rôle au sein du virome ou dans la physiopathologie des parasitoses. Néanmoins, l'exemple du LRV (*Leishmania* RNA Virus) est marquant quant aux effets d'un virus de parasite au cours d'une infection parasitaire. Des travaux suggèrent que ce virus est responsable d'une modulation de la réponse immunitaire humaine, ainsi que d'une sévérité et d'une persistance accrues du parasite au cours de la leishmaniose cutanéomuqueuse [83,84]. Au vu de la proximité des génomes eucaryotes humains et parasitaires, ainsi que de la fréquence et de la durée de ce type d'infection, il peut aussi paraître légitime de se poser des questions sur des échanges de virus ayant pu avoir lieu au cours de leur coévolution et sur un potentiel d'émergence de nouvelles infections virales par franchissement de la barrière d'espèce.

Les virus des protistes et autres parasites peuvent donc être potentiellement retrouvés dans l'étude du virome humain, qu'ils soient simplement présents de façon transitoire (à la suite de l'ingestion d'eau contaminée par des amibes par exemple), capables de les coloniser ou de les infecter. C'était le cas lors de l'exploration par métatranscriptomique de prélèvements sanguins chez des patients infectés par les différentes espèces du parasite sanguicole *Plasmodium*, et de la découverte du

Matryoshka RNA Virus-1 (en référence aux poupées russes) spécifique de *P.vivax* [85].

La répartition des familles connues, en fonction de la typologie de leur acide nucléique, est présentée ci-dessous à titre indicatif [**Tableau 2**].

**Tableau 2 : Familles des virus des parasites**

Virus à ADN		Virus à TI		Virus à ARN		
ADN double brin	ADN simple brin	TI	ARN double brin	ARN simple brin de polarité positive	ARN simple brin de polarité négative	ARN simple brin circulaire
<i>Marseilleviridae</i>	<i>Bacilladnaviridae</i>	<i>Pseudoviridae</i>	<i>Fusagraviridae</i>	<i>Alvernaviridae</i>	<i>Leishbuviridae</i>	0
<i>Mimiviridae</i>	<i>Vilyaviridae</i>	<i>Metaviridae</i>	<i>Sedoreoviridae</i>	<i>Marnaviridae</i>	<i>Mymonaviridae</i>	
<i>Mesomimiviridae</i>	<i>Nenyaviridae</i>		<i>Orthototiviridae</i>	<i>Botourmiaviridae</i>	<i>Rhabdoviridae</i>	
<i>Allomimiviridae</i>	<i>Naryaviridae</i>		<i>Pseudototiviridae</i>	<i>Endornviridae</i>	<i>Lispiviridae</i>	
<i>Schizomimiviridae</i>	<i>Endolinaviridae</i>		<i>Giadiaviridae</i>	<i>Fusarividae</i>	<i>Peribunyaviridae</i>	
<i>Phycodnaviridae</i>			<i>Ootiviridae</i>	<i>Togaviridae</i>		
<i>Mamonoviridae</i>			<i>Partitiviridae</i>	<i>Dicistroviridae</i>		
<i>Pithoviridae</i>			<i>Chrysoviridae</i>	<i>Narnaviridae</i>		
<i>Cedrativiridae</i>						
<i>Orpheoviridae</i>						
<i>Baculoviridae</i>						
<i>Yaraviridae</i>						
<i>Mavroviridae ?</i>						
<i>Sputnivirusviridae ?</i>						
x						

Adaptation de [39,77,82, 86] ; TI : Transcription Inverse ; ? : Rôle d'hôte non clairement établi ; x : liste non exhaustive ; 0 : aucune famille recensée dans cette catégorie

### 3. Virus des champignons (mycovirus)

Les mycovirus sont capables d'infecter tous les taxons de champignons [7]. Ces derniers font partie intégrante du microbiote humain et s'y retrouvent dans la plupart des sites anatomiques, tout particulièrement au niveau cutané et à la surface de toutes les muqueuses [87]. Certains d'entre eux ont été associés à la lyse fongique (killer phenotype) ou à des changements du phénotype fongique de l'hôte, notamment chez *Aspergillus spp.* avec l'induction d'une hypervirulence ou d'une hypovirulence du champignon envers les cellules humaines. Ces caractéristiques permettent d'envisager l'utilisation des mycovirus dans le traitement de l'aspergillose pulmonaire invasive ou d'autres mycoses invasives, à l'instar de la phagothérapie pour les infections bactériennes [88,89].

La particularité de la plupart des mycovirus réside dans leur capacité à se transmettre sans pouvoir produire de virions, de manière verticale en se concentrant dans les spores et de manière horizontale lors de l'anastomose de deux hyphes compatibles [7]. De ce fait, les études du virome qui ne séquentent que les particules virales extracellulaires, notamment en utilisant des filtres, ne sont pas adaptées à l'étude du mycovirome humain. Néanmoins certains mycovirus se transmettent de manière extracellulaire, notamment parmi *Genomoviridae*, qui de surcroît sont capables d'utiliser des insectes mycophages comme vecteurs [90]. La répartition des familles connues, en fonction de la typologie de leur acide nucléique, est présentée ci-dessous à titre indicatif **[Tableau 3]**.

**Tableau 3 : Familles des mycovirus**

Virus à ADN		Virus à TI		Virus à ARN		
ADN double brin	ADN simple brin	TI	ARN double brin	ARN simple brin de polarité positive	ARN simple brin de polarité négative	ARN simple brin de polarité ambivalente
<i>Rhizidiavirus</i> (Non attribué)	<i>Genomoviridae</i>	<i>Pseudoviridae</i>	<i>Chrysoviridae</i>	<i>Alphaflexiviridae</i>	<i>Mymonaviridae</i>	<i>Phenuiviridae</i>
		<i>Metaviridae</i>	<i>Endornaviridae</i>	<i>Deltaflexiviridae</i>	<i>Discoviridae</i>	<i>Tulasviridae</i>
			<i>Hypoviridae</i>	<i>Gammaflexiviridae</i>		<i>Unambiviridae</i>
			<i>Megabirnaviridae</i>	<i>Namaviridae</i>		<i>Dumbiviridae</i>
			<i>Quadriviridae</i>	<i>Barnaviridae</i>		<i>Trimbiviridae</i>
			<i>Partitiviridae</i>	<i>Endornaviridae</i>		<i>Quambiviridae</i>
			<i>Spinareoviridae</i>	<i>Mitoviridae</i>		
			<i>Megatotiviridae</i>	<i>Fusariviridae</i>		
			<i>Pseudototiviridae</i>	<i>Hypoviridae</i>		
			<i>Orthototiviridae</i>	<i>Hadakaviridae</i>		
			<i>Curvulaviridae</i>	<i>Yadokaviridae</i>		
			<i>Alternaviridae</i>	<i>Botourmiaviridae</i>		
			<i>Monocitviridae</i>	<i>Mymonaviridae</i>		
			<i>Botybirnaviridae</i>			
			<i>Fusagraviridae</i>			
			<i>Yadonushiviridae</i>			
			<i>Phlegviridae</i>			

Adaptation de [39,77] ; TI : Transcription Inverse ; ? : Rôle d'hôte non clairement établi

## 4. Virus des plantes

En dehors de quelques légendes urbaines ou des cas exceptionnels [91,92], et ce jusqu'à preuve du contraire, les plantes (et les algues) ne sont pas capables de se développer dans le corps humain. Cependant, que ce soit par l'alimentation ou par inhalation, les plantes accompagnées de leurs virus ainsi que les virus des microorganismes qui les infectent, finissent dans le corps humain de façon plus ou moins transitoire. Si bien que ces virus sont mis en évidence dans l'étude du virome humain, notamment les viromes intestinal et oral.

Un grand nombre de virus de plante partagent avec la plupart des mycovirus, la capacité de se transmettre sans produire de particules virales extracellulaires [10].

La répartition des familles connues, en fonction de la typologie de leur acide nucléique, est présentée ci-dessous à titre indicatif [**Tableau 4**].

**Tableau 4 : Familles des virus de plante**

Virus à ADN		Virus à TI		Virus à ARN		
ADN double brin	ADN simple brin	TI	ARN double brin	ARN simple brin de polarité positive	ARN simple brin de polarité négative	ARN simple brin de polarité ambivalente
0	<i>Geminiviridae</i>	<i>Pseudoviridae</i>	<i>Amalgaviridae</i>	<i>Alphaflexiviridae</i>	<i>Tospoviridae</i>	<i>Phenuiviridae</i>
	<i>Nanoviridae</i>	<i>Metaviridae</i>	<i>Partitiviridae</i>	<i>Betaflexiviridae</i>	<i>Artoviridae</i>	<i>Konkoviridae</i>
	<i>Alphasatellitidae</i>	<i>Caulimoviridae</i>	<i>Orthototiviridae</i>	<i>Potyviridae</i>	<i>Fimoviridae</i>	<i>Aspiviridae</i>
	<i>Toleusatellitidae</i>		<i>Fusagraviridae</i>	<i>Closteroviridae</i>	<i>Rhabdoviridae</i>	
	<i>Metaxyviridae</i>		<i>Spinareoviridae</i>	<i>Endornaviridae</i>		
	<i>Genomoviridae</i>		<i>Sedoreoviridae</i>	<i>Mitoviridae</i>		
	<i>Amesuviridae</i>		<i>Spiciviridae</i>	<i>Botourviridae</i>		
	<i>Geplanaviridae</i>		<i>Chrysoviridae</i>	<i>Benyviridae</i>		
	<i>Kanorauviridae</i>		<i>Picobirnaviridae</i> ?	<i>Mayoviridae</i>		
	<i>Mahapunaviridae</i>			<i>Virgaviridae</i>		
				<i>Bromoviridae</i>		
				<i>Secoviridae</i>		
				<i>Kitaviridae</i>		
				<i>Solemoviridae</i>		
				<i>Tombusviridae</i>		
				<i>Tymoviridae</i>		

Adaptation de [39,77] ; TI : Transcription Inverse ; ? : Rôle d'hôte non clairement établi

## B. Virus des cellules procaryotes

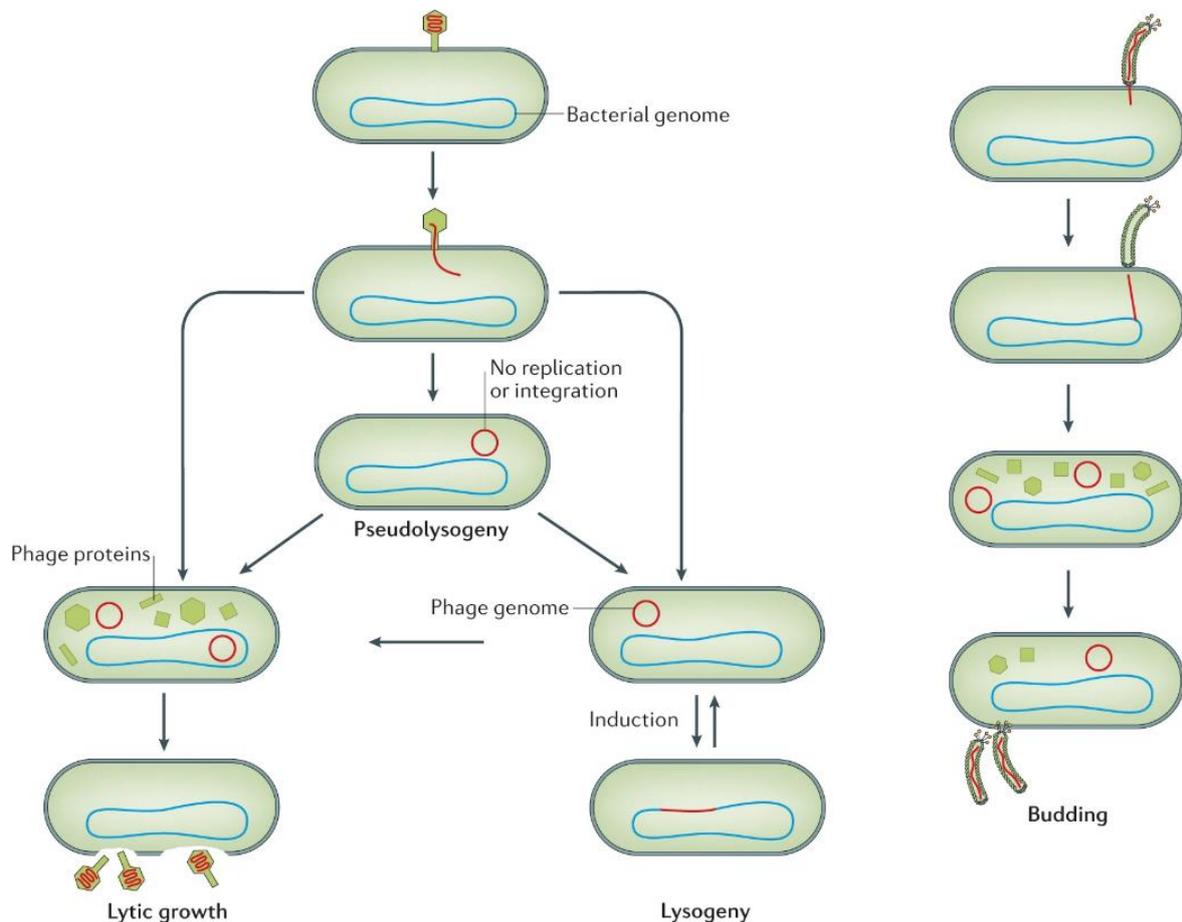
Les virus des procaryotes regroupent ceux infectant les bactéries et les archées.

### 1. Bactériophages (phages)

Les bactériophages ou phages représentent la plus grande proportion du virome humain étudié, en particulier au niveau intestinal [18]. Ils sont connus pour leur rôle de prédation sur les bactéries mais peuvent également être impliqués dans des relations bénéfiques pour ces dernières, par le transfert de gènes de toxines, du métabolisme et dans de très rares cas de résistance aux antibiotiques [20,93].

Quatre grands types d'interactions avec les bactéries sont décrites [Fig. 3]. Elles sont précédées par la fixation des virus aux récepteurs membranaires et l'injection du matériel génétique dans le compartiment intracellulaire [18] :

- Cycle lytique simple : production directe de particules virales suivie d'une libération par lyse cellulaire (exemple : *Microviridae*).
- Lysogénie : intégration au chromosome bactérien sous forme de prophage puis, sous certaines conditions, un cycle lytique est déclenché (ex : *Caudoviricetes*). Ils sont dits « tempérés » (temperate) quand ils sont capables d'alterner ces deux cycles.
- Pseudolysogénie : persistance de l'ADN sous forme épisomale sous forme de prophage puis, sous certaines conditions, un cycle lytique est déclenché (ex : *Caudoviricetes*).
- Bourgeonnement : production directe de particules virales suivie d'une libération extracellulaire par bourgeonnement sans lyse de la cellule (exemple : *Inoviridae*).



**Figure 3 : Représentation des 4 grands types d'interactions entre bactériophages et bactéries** [18]

La plupart des phages connus ainsi que ceux qu'on identifie dans le virome humain sont des virus à ADN, que ce soit en nombre d'espèces ou en abondance. Parmi les hypothèses avancées pour expliquer ce phénomène, les plus probables sont que les procaryotes possèdent une activité RNase très efficace et que l'ARN est bien moins stable que l'ADN dans les prélèvements cliniques [94].

Au cours des trois dernières années, l'ICTV ainsi que l'ICSP (International Committee on Systematics of Prokaryotes) chacun de leur côté, se sont attelés à une réorganisation complète de la nomenclature des phages et des procaryotes respectivement [95,96]. Il s'agissait de s'éloigner d'une nomenclature basée sur la morphologie des phages d'un côté, et d'ajouter le rang de phylum pour les procaryotes de l'autre. Ces changements concernent notamment les phages et procaryotes du microbiote humain. Cela entraîne une certaine difficulté lors des recherches à travers les bases de données de génomes ou de publications scientifiques.

Les principaux changements qui concernent le microbiote humain sont résumés ci-dessous :

- Domaine *Bacteria* [96,97]:
  - Phylum *Pseudomonadota* : Il correspond à peu près à l'ancienne dénomination de protéobactéries, et comporte la quasi-totalité des bactéries à Gram négatif impliquées en pathologies humaines, notamment les *Enterobacterales* (dont les entérobactéries) et les bacilles à Gram négatif non fermentant. Ces bactéries sont minoritaires dans les microbiotes humains.
  - Phylum *Bacillota* : Il supprime et remplace l'ancienne dénomination Firmicutes. Ce groupe correspond à une grande partie des bactéries à Gram positif du microbiote digestif, vaginal et cutané : *Lactobacillaceae*, *Enterococcaceae*, *Streptococcaceae*, *Staphylococcaceae*, *Clostridiaceae*.
  - Phylum *Bacteroidota* : Il supprime et remplace l'ancienne dénomination Bacteroidetes. Ce groupe correspond en particulier aux bactéries Gram négatif anaérobies des microbiotes oral, vaginal et intestinal avec en particulier ceux du genre *Bacteroides* et *Prevotella*.
  - Phylum *Actinomycetota* : Il supprime et remplace l'ancienne dénomination Actinobacteria. Ce phylum regroupe une proportion importante des bactéries du microbiote digestif et vaginal avec notamment les familles *Eggerthellaceae*, *Bifidobacteriaceae* et *Actinomycetaceae*, et du microbiote cutané avec en particulier les familles *Corynebacteriaceae* et *Propionibacteriaceae*. On y trouve également les *Mycobacteriaceae*.
- Classe *Caudoviricetes* [95] :
  - Elle supprime et remplace l'ancienne dénomination Caudovirales. Ce groupe correspond à l'ensemble des bactériophages et archéophages possédant une capsidicosaédrique, un ADN double-brin et une extrémité caudale.
  - Les crAssphages ou crAss-like phages (pour cross-Assembly, en référence à la méthode utilisée pour leur découverte [98]) font partie de cette classe et ont été rassemblés en 2021 dans l'ordre *Crassvirales* [39]. Ils occupent une place particulière car ils sont associés au phylum *Bacteroidota*, qui est un élément majeur du microbiote humain [99]

- L'ancien ordre Caudovirales était constitué de 3 grandes familles distinctes sur la base de leur description morphologique et fonctionnelle. Elles sont désormais supprimées et leurs représentants sont répartis à travers plus de 50 familles.
  - Anciennement Myoviridae : Longue queue rétractile, nouvelle appellation non-taxonomique de myovirus. On trouve parmi les myovirus les nouvelles familles *Ackermannviridae*, capable d'infecter les *Enterobacterales* [100], et *Herelleviridae* capable d'infecter les *Bacillota*.
  - Anciennement Siphoviridae : Longue queue non rétractile, nouvelle appellation non-taxonomique de siphovirus
  - Anciennement Podoviridae : courte queue, nouvelle appellation non-taxonomique de podovirus

La répartition des familles connues, en fonction de la typologie de leur acide nucléique, est présentée ci-dessous à titre indicatif [Tableau 5].

**Tableau 5 : Familles des bactériophages**

Virus à ADN		Virus à TI		Virus à ARN		
ADN double brin	ADN simple brin	TI	ARN double brin	ARN simple brin de polarité positive	ARN simple brin de polarité négative	ARN simple circulaire
<i>Caudoviricetes</i> (>50 familles)	<i>Inoviridae</i>	0	<i>Cystoviridae</i>	<i>Fiersviridae</i>	0	0
<i>Tectiviridae</i>	<i>Paulinoviridae</i>		<i>Picobirnaviridae</i> ?	<i>Duinviridae</i>		
<i>Corticoviridae</i>	<i>Plectroviridae</i>			<i>Steitzviridae</i>		
<i>Autolykiviridae</i>	<i>Microviridae</i>			<i>Atkinsviridae</i>		
<i>Matsushitaviridae</i>	<i>Finnlakeviridae</i>			<i>Blumeviridae</i>		
<i>Plasmaviridae</i>				<i>Solspiviridae</i>		

Adaptation de [39,77] ; TI : Transcription Inverse ; ? : Rôle d'hôte non clairement établi

## 5. Virus des archées (archéophages)

Les archées sont présentes dans la plupart des écosystèmes, y compris les plus extrêmes. On les retrouve également dans le microbiote humain, sans rôle pathogène clairement identifié, tout particulièrement au niveau intestinal où elles jouent le rôle de méthanogène [101]. Il n'y a que très peu de données les concernant et cela est d'autant plus vrai pour les archéophages.

La répartition des familles connues, en fonction de la typologie de leur acide nucléique, est présentée ci-dessous à titre indicatif **[Tableau 6]**.

**Tableau 6 : Familles des archéophages**

ADN double brin		ADN simple brin		Virus à ARN	TI
<i>Caudoviricetes</i> (>20 familles)	<i>Ampullaviridae</i>	<i>Bicaudoviridae</i>	<i>Pleolipoviridae*</i>	0	0
<i>Lipothrixviridae</i>	<i>Ovaliviridae</i>	<i>Halspiviridae</i>	<i>Spiraviridae</i>		
<i>Rudiviridae</i>	<i>Portogloboviridae</i>	<i>Thaspiviridae</i>			
<i>Ungulaviridae</i>	<i>Turriviridae</i>	<i>Ahmunviridae</i>			
<i>Clavaviridae</i>	<i>Pleolipoviridae*</i>	<i>Chaacviridae</i>			
<i>Globuloviridae</i>	<i>Sphaerolipoviridae</i>	<i>Itzamnaviridae</i>			
<i>Tristromaviridae</i>	<i>Simuloviridae</i>				
<i>Guttaviridae</i>	<i>Fuselloviridae</i>				

Adaptation de [39,77] ; TI : Transcription Inverse ; ? : Rôle d'hôte non clairement établi ; 0 : aucune famille recensée dans cette catégorie ; \*ADN double-brin et simple-brin

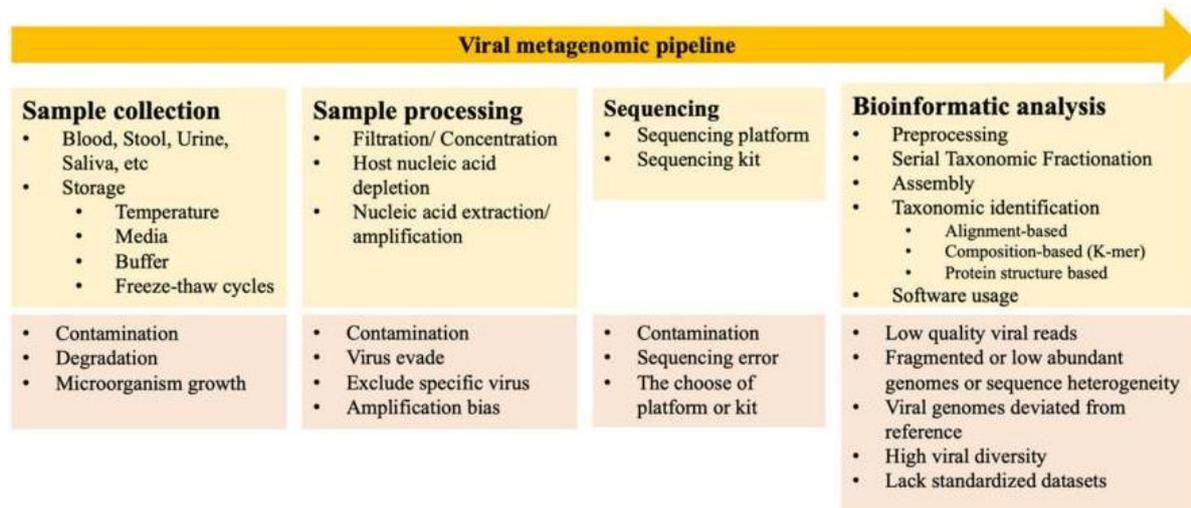
# III. Méthodes d'étude du virome humain

Jusqu'à récemment, la plupart des études sur le microbiome s'étaient concentrées sur l'étude des communautés bactériennes. Le développement de la métagénomique grâce au séquençage non ciblé (Shotgun) a accéléré la caractérisation du virome humain.

Un nombre croissant d'études utilisant l'approche de métagénomique virale ont permis de découvrir de nouveaux virus et d'élargir ainsi les bases de données existantes.

Dans ce chapitre, nous décrivons les différentes étapes de la métagénomique virale, avec comme finalité l'étude du virome humain [Fig. 4].

La métagénomique virale comporte deux grandes parties : la partie moléculaire ou analyse de laboratoire proprement dite (Wetlab) et la partie bioinformatique ou analyse des données (Drylab). Ces deux parties comportent chacune plusieurs étapes aussi critiques les unes que les autres, et qui conditionnent la qualité du résultat et des interprétations qu'on peut en tirer.



**Figure 4 : Présentation des étapes d'une analyse métagénomique virale** [102]

Les sous étapes sont représentées dans les encadrés jaunes, et les risques associés dans les encadrés rouges.

# **A. Approches de séquençage (Wetlab)**

Cette partie comporte le prélèvement de l'échantillon, le traitement de l'échantillon et le séquençage [103].

## **1. Prélèvement**

Quel que soit le type de prélèvement, deux principaux facteurs peuvent impacter le résultat : les conditions de prélèvement et la conservation de l'échantillon. La maîtrise de ces facteurs permet d'éviter les risques de contamination et de dégradation des acides nucléiques, qui peuvent compromettre les analyses en aval. À titre d'exemple, les échantillons sont généralement prélevés et/ou conservés dans différents milieux ou tampons qui peuvent être contaminés par des séquences virales qui seront détectées dans les résultats [104]. Il est également à noter que le risque de dégradation des acides nucléiques concerne tout particulièrement les virus à ARN, moins stables et plus sensibles aux conditions de conservation [18].

## **2. Enrichissement des particules virales**

Le séquençage shotgun des échantillons non purifiés produit généralement une grande quantité d'acides nucléiques provenant d'organismes cellulaires (humains, bactéries), ce qui rend nécessaire des étapes de purification spécifiques pour isoler les particules virales circulantes (VLP : virus like particles). Ces étapes sont importantes pour mettre en évidence les virus présents dans le virome humain, y compris ceux encore inconnus [29]. Il s'agit d'une étape cruciale dans la métagénomique virale. Malgré la diversité et l'abondance des virus, les acides nucléiques viraux ne représentent qu'une faible proportion dans l'échantillon. Les approches de métagénomique standard peuvent donc être prises en défaut sur certaines populations virales. Une concentration de l'échantillon en VLP est donc habituellement réalisée, avec des protocoles comportant des étapes d'homogénéisation, de centrifugation, de filtration et de dégradation des acides nucléiques libres. De même le fait de se concentrer sur les VLP évite de gaspiller des ressources pour le séquençage d'acides nucléiques non viraux. Cette étape doit, de préférence, éviter les pertes de tout type de virus et minimiser les biais, ce qui constitue un défi à cause de la diversité des virus [102,105].

Plusieurs observations ont été faites sur les différentes procédures. Ainsi, il a été rapporté que l'homogénéisation avec des billes de céramique réduit le nombre de particules virales. Il faut préférer également une vitesse réduite pour l'homogénéisation [105].

La centrifugation permet habituellement de précipiter des particules plus grosses, telles que des cellules et des débris cellulaires, tandis que les virus restent en suspension. Les conditions de centrifugation influent significativement sur la réduction des bactéries et des particules virales dans l'échantillon. Une centrifugation utilisant une grande vitesse (17000 g) sur une très courte période (3 minutes) semble fournir un bon compromis avec réduction limitée des particules virales et une réduction significative des bactéries et de l'ARN ribosomal. Dans ces conditions, un impact significatif a seulement été observé sur les mimivirus, faisant partie des virus géants [105].

L'étape de la filtration repose sur le fait que les virus sont classiquement plus petits que les cellules [18]. Les filtres couramment utilisés sont 0,2  $\mu\text{m}$  et 0,45  $\mu\text{m}$ . Les filtres de 0,2  $\mu\text{m}$  peuvent faire perdre des virus de grande taille [106], alors que les filtres de 0,45  $\mu\text{m}$  peuvent ne pas retenir certaines bactéries [107]. Néanmoins, dans une étude comparant l'impact de plusieurs filtres incluant un filtre en polyéthersulfone (PES) de 0,8  $\mu\text{m}$ , un filtre en polycarbonate de 0,8  $\mu\text{m}$  et des filtres en polyfluorure de vinylidène de 0,45  $\mu\text{m}$  ou de 0,22  $\mu\text{m}$ , il a été montré que le filtre en PES de 0,8  $\mu\text{m}$  permettait d'avoir le meilleur compromis avec une réduction significative des bactéries et une conservation acceptable des virus [105].

Le chloroforme est aussi souvent utilisé pour perturber les membranes lipidiques, afin d'éliminer les cellules et de ne conserver que les virions encapsidés. Cependant, certains virus sont enveloppés et leur capsid peut devenir instable après le retrait de l'enveloppe. Il est donc généralement préférable de ne pas utiliser cette approche dans l'étude du virome [105]. Néanmoins, cette approche peut être envisagée pour certaines matrices, comme les selles qui sont pauvres en virus enveloppés, en tenant compte du biais imposé [108].

Au total, à ce jour, aucune méthode unique ne permet l'enrichissement optimal de tous les types de virions car la performance de cette approche dépend des propriétés des virions présents dans l'échantillon. Dans tous les cas, la récupération des gros virus (mimivirus, poxvirus, herpèsvirus, etc.) doit être équilibrée avec l'élimination du matériel génétique bactérien et de l'hôte.

### **3. Extraction des acides nucléiques**

Les différentes méthodes d'extraction des acides nucléiques favorisent ou défavorisent généralement certaines classes de virus. Ainsi typiquement les méthodes de préparation de l'ADN cellulaire favorisent les gros fragments d'ADN et sont inefficaces pour isoler les petits ADN circulaires. De même, l'extraction de l'ARN est généralement suivie de méthodes d'élimination de l'ARNr qui peuvent impacter plusieurs virus. La méthode d'extraction utilisée doit permettre une récupération optimale des ADN et des ARN viraux.

Les trousseaux commerciaux d'extraction disponibles sont basés sur divers procédés : colonne de membrane de silice, billes magnétiques, précipitation. Il a été montré que les méthodes d'extraction doubles pouvaient offrir une sensibilité améliorée pour récupérer les acides nucléiques de virus présentant des caractéristiques biochimiques et biophysiques particulières. Les produits chimiques utilisés au cours de l'extraction comme le chloroforme peuvent également impacter les virus [109].

### **4. Amplification de l'ADN**

L'amplification de l'ADN est une étape cruciale dans les études du virome, car les quantités initiales d'acides nucléiques extraites des VLP sont souvent faibles.

Puisqu'il s'agit d'une approche non ciblée, l'amplification aléatoire du matériel génétique viral est cruciale en métagénomique virale pour obtenir suffisamment de matériel d'entrée pour le séquençage. De plus, une faible quantité de matériel génétique dans l'échantillon peut nécessiter une étape d'amplification. De nombreuses méthodes d'amplification différentes sont disponibles. Le kit d'amplification doit permettre d'amplifier à la fois l'ADN et l'ARN. Les génomes d'ARN viraux nécessitent donc une étape de transcription inverse pour convertir l'ARN en ADNc et tous les génomes simple brin en double brin.

Plusieurs méthodes d'amplification différentes sont disponibles.

La technique SISPA (Sequence Independent Single Primer Amplification), permettant d'introduire de façon aléatoire, lors de la rétrotranscription de l'ARN, une amorce connue dans l'ADN qui servira à l'amplification [110], est adaptée à l'étude des virus à ARN [111].

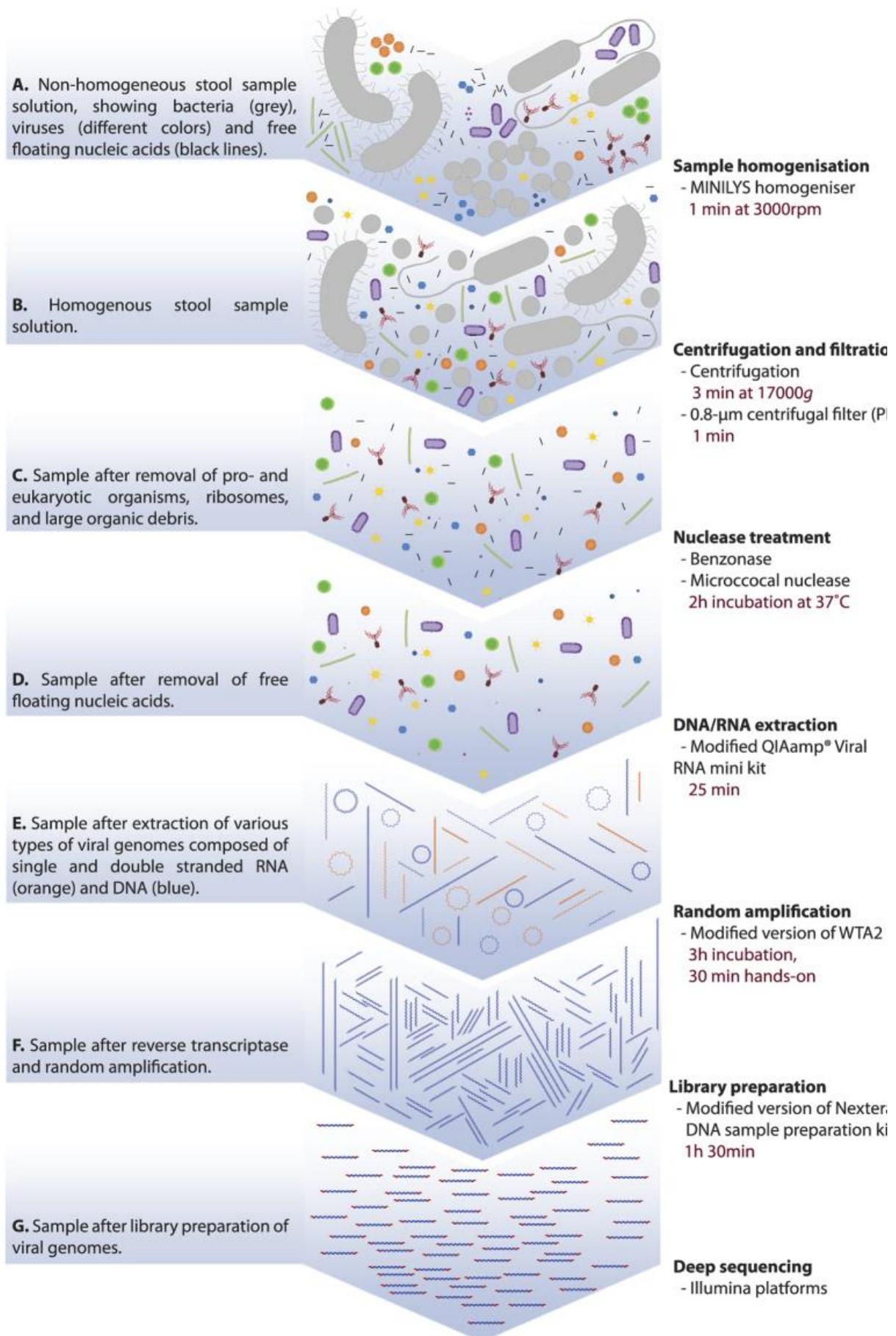
LASL (Linker Amplified Shotgun Library), est une méthode d'amplification qui fragmente l'ADN et attache à ces fragments un adaptateur compatible avec l'amorce qui permettra l'amplification [30]. Elle n'est convenable que pour les virus à ADN double-brin [30,112].

MDA (Multiple Displacement Amplification) quant à elle, utilise des amorces aléatoires compatibles avec l'ADN Polymerase  $\phi$ 29 qui amplifie l'ADN en boucle, par segment de 70 kb, avec une grande fidélité et en condition isotherme [113]. Cette méthode est intéressante car elle peut être utilisée dans des prélèvements très pauvres en séquences virales, cependant elle a tendance à amplifier préférentiellement les virus à ADN simple brin circulaires [18,112].

Selon Kohl *et al.*, l'amplification utilisant une amorce aléatoire avec une extrémité 5' universelle (ou fixée) et une extrémité 3' dégénérée obtenait de meilleures performances pour amplifier sans distinction différents types de virus [105,114].

L'efficacité de l'amplification peut varier selon le type de génome (ADNsb, ADNdb, ARNsb, ARNdb), la longueur ou la forme (linéaire, circulaire, segmenté) du génome. Les biais d'amplification dans ces étapes peuvent donc affecter le profil du virome.

Des approches telles que NetoVIR regroupent des méthodes d'enrichissement, d'extraction et d'amplification adaptées pour les virus à ARN et ADN, qui sont utilisées pour optimiser la purification et la préparation des échantillons pour le séquençage à haut débit (NGS) **[Fig. 5]**. Ce protocole implique une homogénéisation, une centrifugation, une filtration à travers des filtres PES de 0,8  $\mu$ m, le traitement par nucléase de type benzonase ou micrococcale pour éliminer les acides nucléiques libres, une extraction ADN/ARN et leur amplification avant leur séquençage [115].

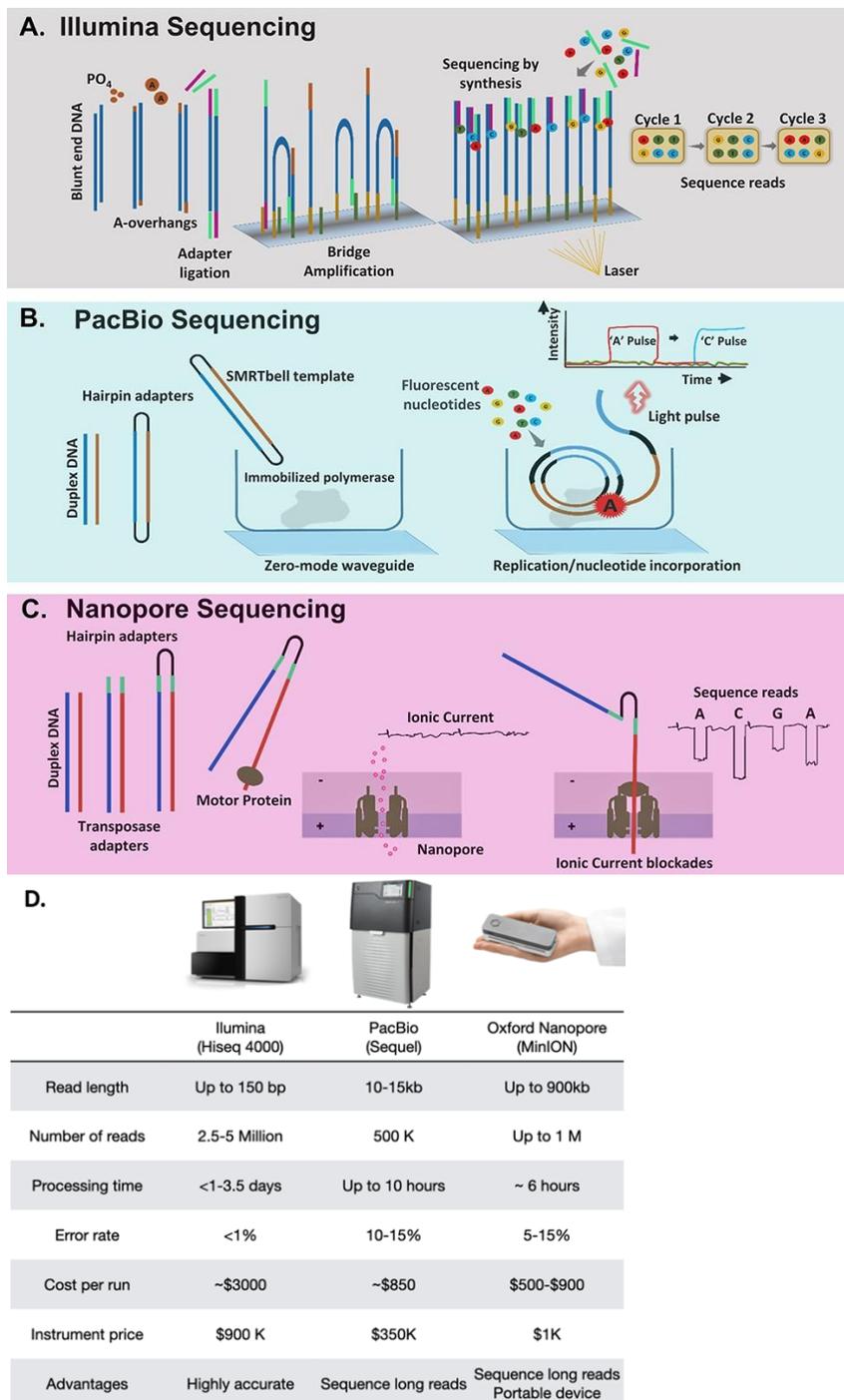


**Figure 5 : Protocole NettoVIR** [105]

Exemple d'approche allant de la préparation de l'échantillon jusqu'au séquençage.

## 5. Séquençage

Plusieurs plateformes de séquençage sont proposées sur le marché, les trois principales sont Illumina, Pacific Biosciences (PacBio) et Oxford Nanopore. Elles diffèrent principalement par leur technologie, leurs coûts d'automate et de réactifs, leurs tailles et nombres de séquences générées ainsi que leur taux d'erreur de séquençage [Fig. 6].



**Figure 6 : Présentation de 3 technologies utilisées en métagénomique** [116,117]

Technologies Illumina (A), PacBio (B) et Nanopore (C), ainsi que la comparaison de leurs principales différences (D). Les valeurs sont présentées à titre indicatif, elles varient en fonction des différentes versions de ces technologies et des conditions commerciales négociées.

La technologie Illumina domine clairement à ce jour le domaine de la métagénomique et la plupart des outils disponibles lui sont adaptés. Elle semble également fournir une couverture plus importante en comparaison à d'autres [109]. Néanmoins, des études supplémentaires sont nécessaires pour comprendre l'effet de la plateforme de séquençage sur les différents types d'échantillons. Cette technologie est basée sur des « short reads » ce qui lui permet la détection de variants minoritaires mais pas la reconstruction complète des génomes viraux sans l'utilisation d'outils bioinformatiques spécifiques. La technologie Nanopore quant à elle permet de produire des séquences de très grande taille ce qui présente un énorme avantage dans l'assemblage du génome *de novo*.

Finalement, le choix du type d'acides nucléiques séquencés est déterminant : ADN, ARN ou les deux. L'analyse des données de séquences ADN peut détecter à la fois les virions et les virus à ADN en cours de répllication, mais exclue les virus à ARN, à l'exception des rétrovirus. Les données de séquences ARN quant à elles détectent les virions et virus à ARN en cours de répllication et également les ARNm des virus à ADN ; mais les virus dont le génome ADN n'est pas activement transcrit seront exclus. Par conséquent, le séquençage ADN et ARN du même échantillon permet d'obtenir des données plus robustes [118].

À titre d'illustration, une étude des séquences virales dans les bases de données de séquençage ADN et ARN de l'Atlas Génomique du Cancer (TCGA) [119] a détecté le virus de l'hépatite C (virus à ARN) dans les données de séquençage ARN du cancer du foie, mais pas dans les données de séquences ADN, tandis que le virus de l'hépatite B (virus à ADN) a été détecté dans les données de séquençage d'ADN et d'ARN [120].

## **6. Contrôles qualité**

Un des défis majeurs dans les études du virome est la contamination des échantillons, due à la présence d'ADN environnemental à chaque étape du prélèvement et dans les réactifs de laboratoire. Ce problème est amplifié dans l'analyse du virome, où les rendements en acides nucléiques viraux sont généralement modestes. Il est donc crucial de préparer des contrôles négatifs qui suivent, en parallèle, les mêmes étapes que les échantillons expérimentaux afin de quantifier les niveaux de contamination. Les données de séquençage des contrôles négatifs doivent être également présentées dans les bases de données pour faciliter l'analyse comparative et garantir l'intégrité des résultats [18].

## **B. Analyse bioinformatique (Drylab)**

La métagénomique produit une quantité très importante de données de séquençage. Leur interprétation nécessite une analyse bioinformatique poussée par la combinaison de nombreux outils informatiques adaptés aux questions biologiques posées. Pour l'analyse du virome humain, les objectifs sont souvent d'identifier, de classer et de comparer des séquences virales souvent encore inconnues et issues d'échantillons complexes.

L'analyse des données comporte plusieurs étapes pour lesquelles ils n'existent pas encore de consensus. De nombreux algorithmes, bases de données, outils et pipelines bioinformatiques qui les combinent ont été développés pour réaliser ces analyses. Néanmoins une grande partie des séquences virales présentes ne sont toujours pas identifiées et font partie de la matière noire virale [18]. À partir de cette dernière, certains outils permettent de reconstruire des génomes entiers probables de virus, néanmoins la majorité d'entre eux n'ont toujours pas encore été mis en culture avec succès et restent donc putatifs tout comme l'identité de leur hôte [18].

### **1. Principales étapes de l'analyse bioinformatique**

#### Prétraitement des données

Cette étape permet de filtrer les séquences de mauvaise qualité puis de préparer les données restantes à l'analyse en supprimant les séquences adaptatrices.

#### Suppression des données superflues

Il s'agit ici de tenter de se débarrasser des données du contaminome, par comparaison avec les contrôles qualité puis de supprimer les séquences non virales : principalement celles issues des cellules humaines et bactériennes.

#### Assemblage en contigs

Le but est d'assembler les séquences qui se recoupent en séquences plus longues appelées contigs.

#### Bases de données

Avant l'identification de ces contigs, des bases de données génomiques de référence sont importées. Il en existe plusieurs types qui peuvent être complémentaires : séquences d'ADN, d'acides aminés, protéiques ou fonctionnelles par exemple.

## Annotation des contigs

Les contigs sont comparés à une ou plusieurs bases de données afin de les annoter selon les critères souhaités notamment leur classification taxonomique. Le développement de l'intelligence artificielle devrait offrir des opportunités pour améliorer l'annotation virale dans les métagénomomes [121].

## Exemples d'autres outils

VirSorter permet la découverte de nouveaux virus en reconstruisant des génomes entiers à partir de la matière noire virale. L'outil peut également opérer des prédictions sur les virus identifiés (y compris les virus jusqu'alors inconnus), comme leur hôte supposé et leur type de bactériophage. Le niveau de performance de ces prédictions dépend principalement de la longueur des contigs assemblés [122].

VIPER (Virtual Inference of Protein-activity by Enriched Regulon analysis) permet de réaliser une estimation de l'activité des protéines [123], et donc potentiellement d'inférer à partir de celle-ci, à quelle famille le virus appartient.

PHACTS (Phage Classification Tool Set) est un outil de prédiction du type de phage, lytiques ou tempérés par exemple [124].

Kallisto est un outil qui permet de calculer l'abondance des différents contigs à la suite de leur alignement [125], pour ensuite connaître l'abondance relative des différentes espèces virales.

VirAnnot est utilisé pour calculer les différents indices de diversité virale [126].

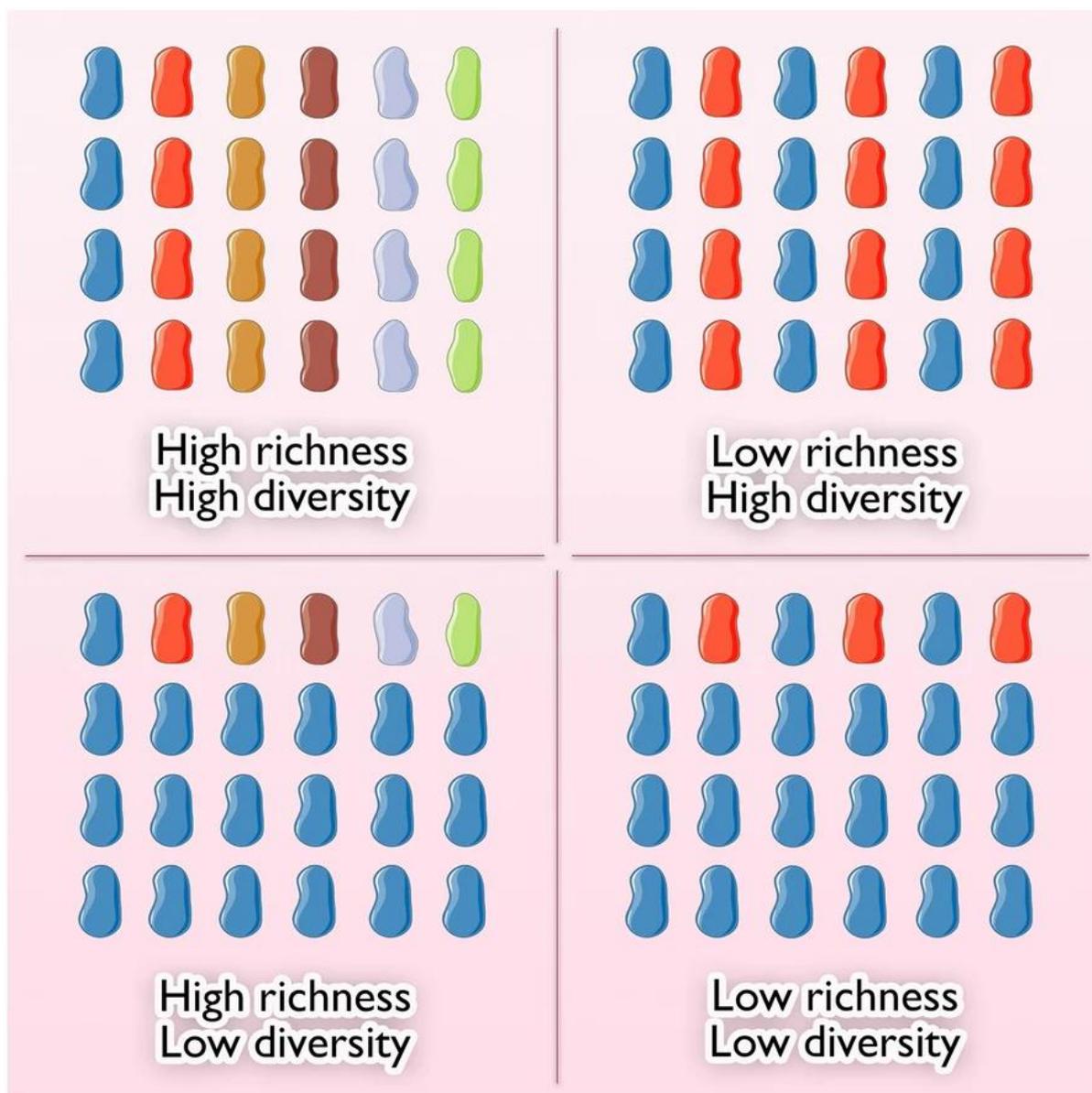
## **2. Diversité et richesse**

L'équilibre au sein d'un microbiote ou entre microbiotes, qu'ils soient bactériens, viraux, fongiques ou autre, est évalué en fonction des notions de diversité et de richesse.

Le concept de diversité est décliné sous plusieurs notions [127] :

- Diversité alpha (alpha-diversity) : Dans la littérature, elle est souvent désignée simplement comme 'diversité', terme qui sera également utilisé à cet effet par la suite dans cette thèse. Elle se mesure notamment à l'aide de l'indice de Shannon qui combine les notions de richesse et d'uniformité/diversité **[Fig. 7]**.
  - o Richesse (richness) : augmente avec le nombre d'espèces ou de taxons mis en évidence dans le prélèvement. Il s'agit d'une notion qualitative.

- Uniformité ou Diversité (evenness or diversity) : augmente au plus les espèces ou taxons présents sont quantitativement équilibrés.
- Diversité beta (beta-diversity) : Mesure l'éloignement entre les compositions de deux prélèvements, par exemple à l'aide du modèle Bray-Curtis basé sur la comparaison des espèces ainsi que leur abondance relative.



**Figure 7 : Représentation visuelle des concepts de richesse et d'uniformité/diversité [127]**

### 3. Pipelines existants

Un pipeline bioinformatique correspond à un ensemble d'outils informatiques mis bout à bout afin d'obtenir, généralement à partir des données brutes de séquençage, le résultat escompté (identification des gènes, des espèces, regroupement par familles, quantification pour obtenir des proportions, etc.). De nombreux pipelines ont été développés pour simplifier l'analyse des viromes.

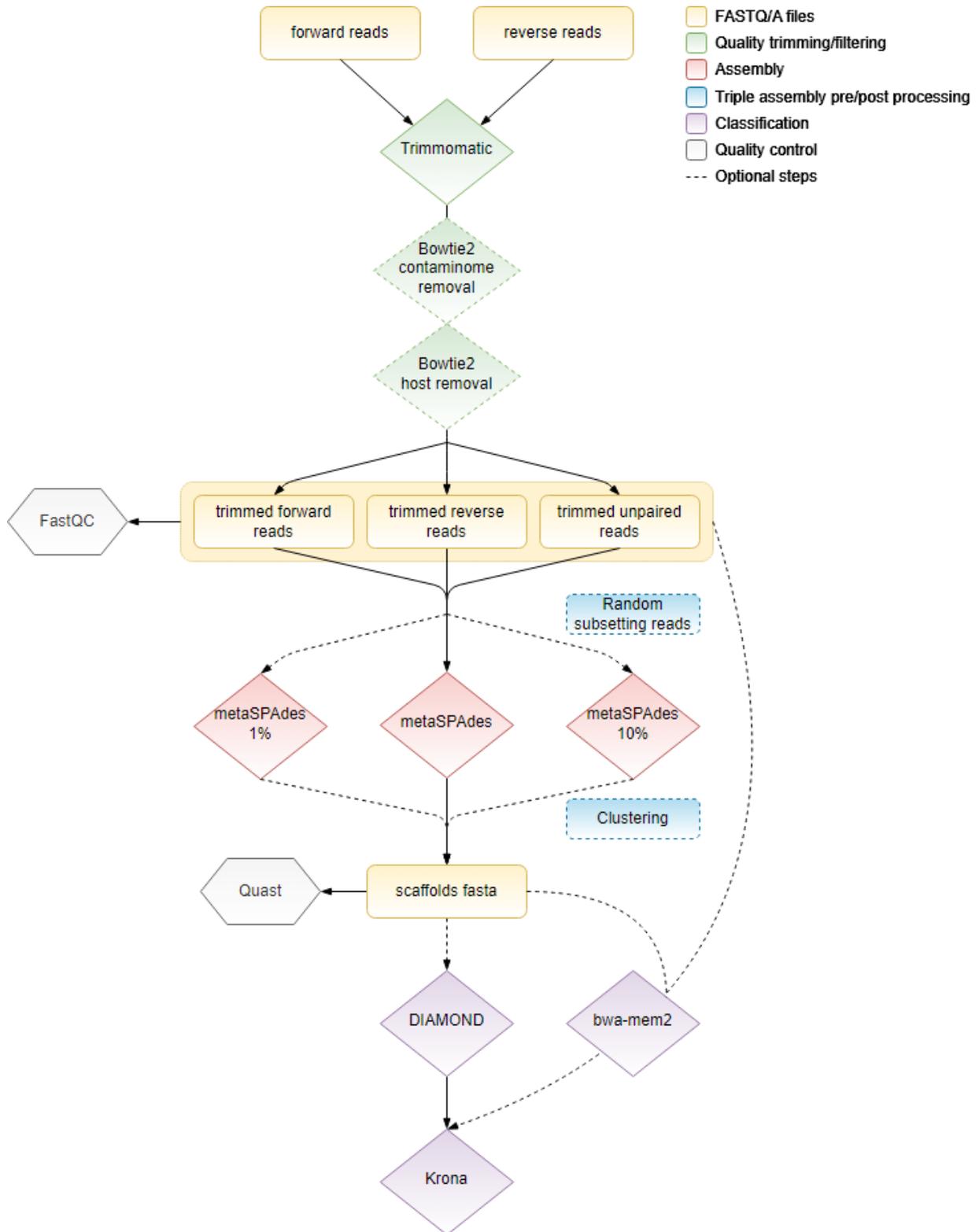
Sunbeam est un pipeline modulable directement par l'utilisateur et qui permet d'automatiser les étapes d'analyse de manière reproductible, compatible avec la plupart des systèmes informatiques, sans en nécessiter les droits administratifs [128].

Cenote-Taker est un autre pipeline conçu pour annoter automatiquement des génomes complets de virus inconnus, préférentiellement circulaires, dans un format conforme à la nomenclature GenBank [129].

SURPI a été adapté dans le but d'identifier, rapidement, des pathogènes connus à partir des données complexes issues du séquençage de prélèvements cliniques. Ce pipeline est utilisable facilement sur tout type de système, y compris délocalisé (sur le cloud) [130].

ViPER est un pipeline qui a été développé pour l'étude des viromes à partir des données issues du protocole d'extraction NetoVIR couplé au séquençage Illumina [131]. Il permet de se débarrasser du contaminome (par comparaison avec les contrôles négatifs), des séquences d'origine humaine, d'assembler les contigs, de les classer puis de générer des tableaux d'abondances **[Fig. 8]**.

L'analyse bioinformatique du virome humain repose donc sur une gamme d'outils et de pipelines pour résoudre des défis complexes liés à la diversité virale, à la détection des virus non caractérisés et à la gestion des grandes quantités de données. Malgré les progrès constants, des obstacles persistent, notamment la gestion de la matière noire virale et l'attribution taxonomique des séquences. Ces efforts de recherche offrent cependant des perspectives nouvelles sur l'exploration et la compréhension du virome humain.



**Figure 8 : Présentation du pipeline de métagénomique virale ViPER [131]**

Les outils de prétraitement des données, d'assemblage des contigs et de leur annotation sont représentés respectivement dans les encadrés verts, rouges et violet.

## 4. Problèmes et limites

Les séquences virales observées s'écartent souvent des génomes de référence, et une grande diversité virale peut conduire à une reconstruction de séquence ambiguë. Un grand nombre de séquences virales non classées attendent d'être caractérisées. Ces séquences virales non caractérisées sont appelés « matière noire virale ». Bien que davantage de génomes annotés soient ajoutés aux bases de données et que des outils bioinformatiques avancés aient été développés pour traiter les données sur le virome, il reste encore une grande partie de séquences non assignées.

La base de données NCBI Virus (National Center for Biotechnology and Information), répertoriait en juillet 2024 parmi 11700 génomes entiers de virus, 4193 issus de bactéries, 98 d'archées, 1950 de plantes, 287 de champignons, 1931 d'invertébrés, 1916 de vertébrés dont 523 d'humains, le reste provenant d'autres sources ou de sources non identifiées [132].

L'un des principaux défis de l'analyse bioinformatique des viromes est la gestion de cette "matière noire" virale. Environ 81 % des séquences observées dans les premières études du virome ne pouvaient pas être annotées, révélant l'immense diversité virale non explorée [133]. Cette valeur tend à diminuer, et est estimée actuellement à environ 50% en fonction des échantillons [18].

Les travaux sur les viromes humains qui étudient les associations avec divers facteurs (âge, géographie, pathologies, *et cetera*), le font souvent en comparant les proportions de virus ou de familles de virus détectées entre deux populations. Elles ne prennent donc pas en compte la matière noire virale inconnue au moment de leur publication. Il apparaît donc intéressant, à partir du moment où un nouveau virus d'intérêt est décrit dans un virome et que son génome est accessible sur les bases de données, de réanalyser et de réinterpréter les données de séquençage antérieures à sa découverte. Une autre approche peut consister à ne prendre en compte que les publications postérieures à son inclusion sur les bases de données. La classification des virus est également entravée par le fait que de nombreux virus n'ont pas de marqueurs taxonomiques clairs, contrairement aux bactéries qui peuvent être identifiées à l'aide du gène 16S ARNr [18].

De plus, de nombreux éléments peuvent fausser l'interprétation finale des résultats [Fig. 9], par exemple des artefacts peuvent être introduits lors de l'assemblage des contigs en les rendant circulaires par erreur [18].

Enfin, les pipelines bioinformatiques doivent gérer des volumes massifs de données avec des contraintes de temps, particulièrement pour les analyses cliniques.

Pitfalls and contamination in a viral metagenomics study	
Step	Pitfalls and Contamination
Sample collection	Viral contamination as a 'passenger'
Sample storage	Virus degradation. Microorganism growth (freezer failure)
Virus purification	Loss of viruses that evade purification
Nucleic acid purification	Contamination from laboratory reagents Could exclude specific families of viruses (i.e. DNaseq would exclude RNA viruses) Amplification bias can skew resulting virome profile
Sequencing	Loss of low abundance transcripts. Machine contamination and index switching Sequencing errors in reads may lead to false viral identification or variants.
Preprocessing	Low quality reads missing cutoff may over estimate viral diversity Non-template sequence failed to be removed
Serial Taxonomic Fractionation	Loss of valid viral reads and reduced sensitivity of detection
Assembly	Fragmented assembly or no assembly of low abundance viruses. Requires enough coverage to assemble full genome Potential chimera formation due to high intrapopulation diversity
Alignment-based classification	Slow, resource intensive, more sensitive and novel virus detection Relatively few viral genomes in databases renders classification difficult. Requires maintaining up to date indexes of sequence databases Incorrect database annotations
Composition-based classification	Fast, less sensitive and unlikely to identify divergent sequences Does not allow for species/strain level identification
Software usage in general	Requires understanding of the algorithm used and its assumptions Need to determine similarity thresholds and values for other parameters
Genetic Signature Analysis	The largest time sink in the entire workflow. Requires time consuming manual curation to identify false positives

**Figure 9 : Liste des potentiels biais introduits aux différentes étapes de l'analyse du virome**

[118]

## IV. Virome des différents sites anatomiques

Le but de ce chapitre est de décrire la composition du virome de l'individu sain, en fonction du site anatomique, la dynamique ainsi que les principaux facteurs qui influencent cette composition.

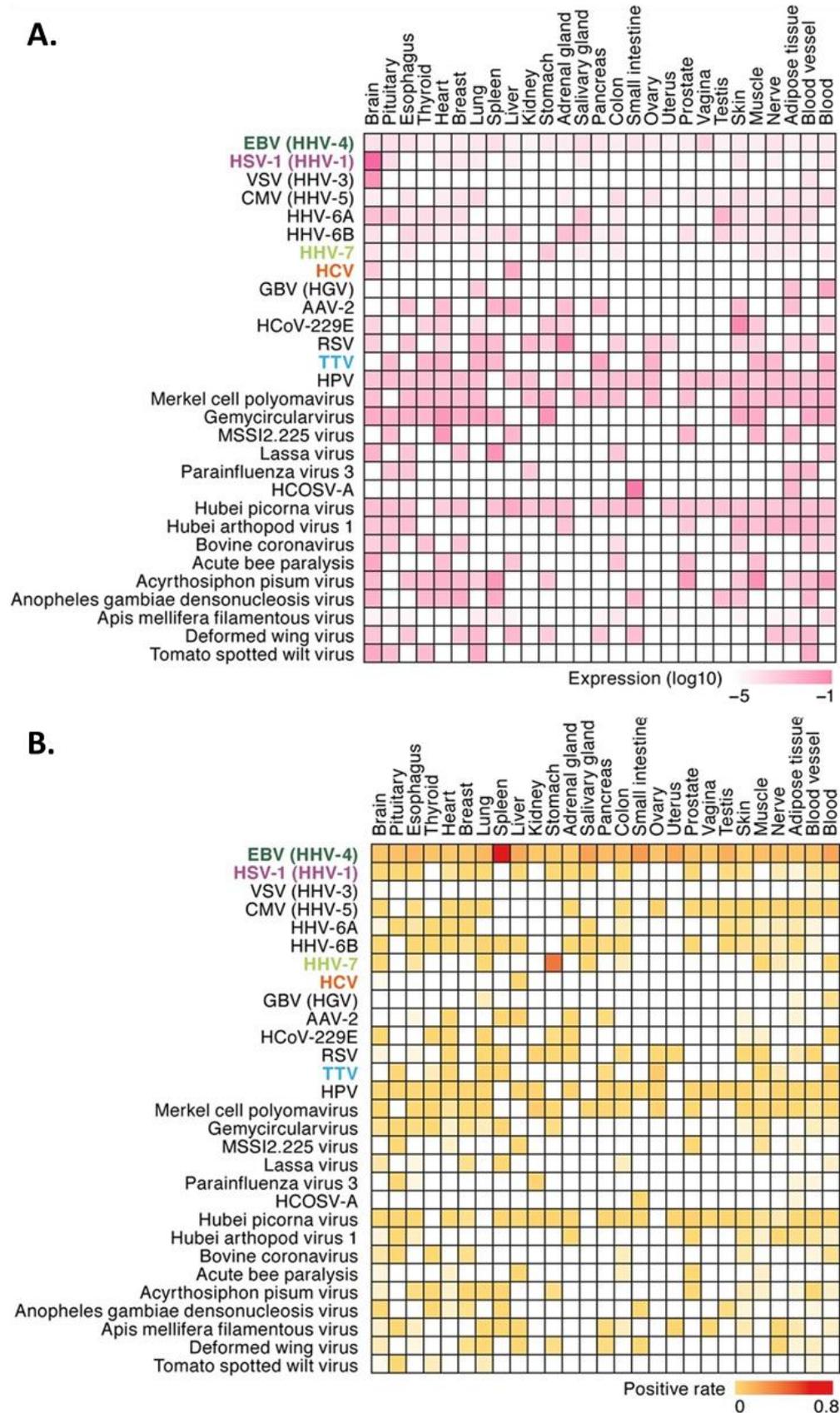
La quasi-totalité des études du virome chez l'individu sain est réalisée à partir de prélèvements non-invasifs (les fèces en particulier) ou très peu invasifs notamment issus de reliquats de prélèvements biologiques à visée diagnostique.

Il existe néanmoins des données exploitables issues du projet GTex (Genotype-Tissue Expression). Ce projet financé par le NIH (National Institutes of Health, USA), a collecté des tissus humains issus d'autopsies et de blocs opératoires. Pour chaque échantillon, les données cliniques du patient, les résultats de l'examen anatomopathologique et de l'analyse métatranscriptomique par RNA-seq ont été collectés [134]. En 2020, le Sato Lab a repris les données du projet GTEx issues de 547 individus en bonne santé dont 51 types de tissus pour les comparer aux bases de données de virus des vertébrés et invertébrés hors *Retroviridae* [Fig. 10] et étudier les niveaux de prévalence et d'expression virale ainsi que certaines associations entre virus et expression de gènes humains [135].

Cette étude représente à l'heure actuelle la meilleure cartographie brute du virome humain sur tissus « non pathologiques » (hors virus des procaryotes et rétrovirus).

Plusieurs filtres ont été employés afin de limiter le risque de détection des contaminations. Cependant, plusieurs virus détectés sont suspectés d'être des contaminations environnementales, notamment les virus d'arthropodes en dehors du tractus gastrointestinal. Un autre résultat qui pose question est la détection relativement fréquente sur plusieurs types de tissus du virus Lassa, alors que les individus sont prélevés aux États-Unis d'Amérique. Les auteurs précisent que l'identification a été effectuée uniquement sur le segment L (qui représente la majorité du génome viral). Il n'est pas à exclure, aussi, que ces séquences soient originaires d'un virus inconnu mais proche du virus de la fièvre de Lassa.

Le reste du chapitre concerne la vaste majorité des études portant principalement sur des prélèvements non tissulaires.



**Figure 10 : Taux de détection et d'expression des virus eucaryotes selon le type de tissu humain** [135]

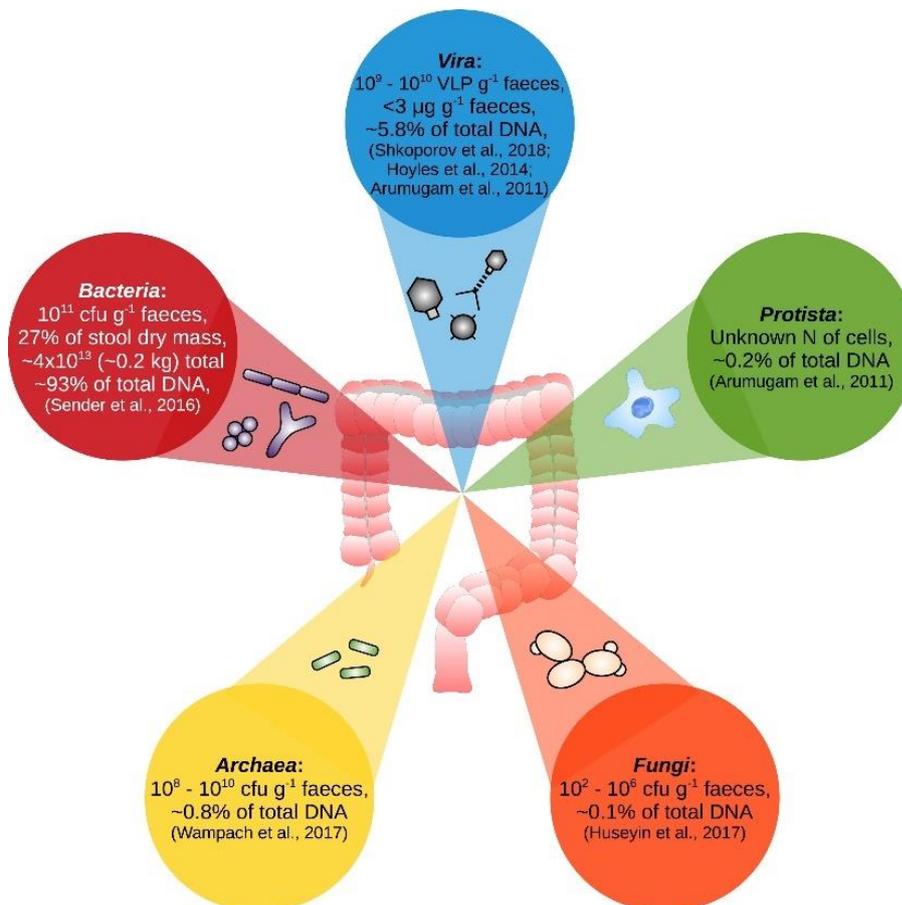
(A) Niveau d'expression ; (B) taux de détection

# A. Virome intestinal

## 1. Description

L'appareil digestif s'étend de la bouche à l'anus, cependant c'est le microbiote le plus distal, celui de l'intestin, qui est le plus étudié grâce à la facilité d'accès aux prélèvements de selles et à leur richesse microbienne [20]. Le microbiote intestinal dans son ensemble joue un rôle essentiel en santé humaine, comme première ligne de défense contre les pathogènes ainsi que dans le maintien de son homéostasie [20,29,136].

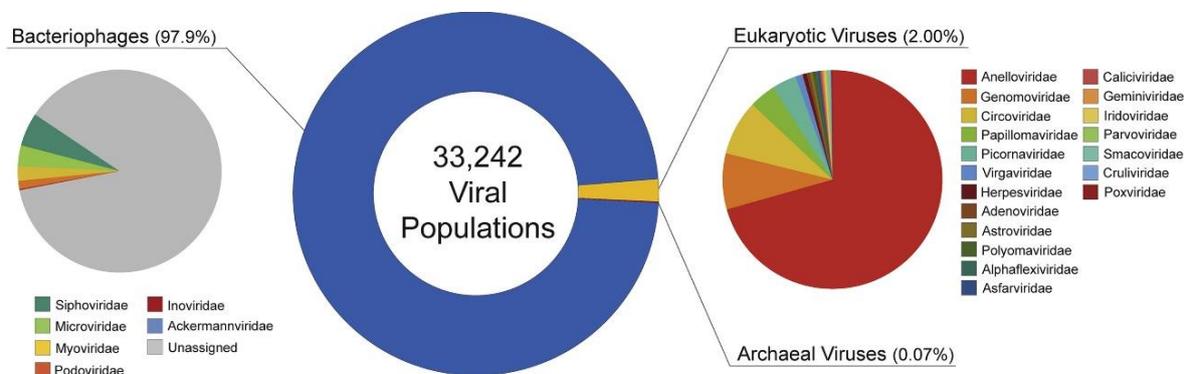
C'est le microbiote le plus riche pour tous les composants. En ce qui concerne les virus, on estime qu'il y a environ  $10^9$  particules virales libres par gramme de matière intestinale [18,22]) **[Fig. 11]**. Ces particules sont visualisables et quantifiables au microscope après purification des selles puis coloration par un fluorochrome pouvant se lier aux acides nucléiques [94]. La plupart de ces virus sont dépourvus d'enveloppe lipidique, ceci est probablement en lien avec une résistance aux sels biliaires plus importante des virus nus [18].



**Figure 11 : Quantités et proportions des différents microorganismes du microbiote intestinal**

[22]

En 2020, Gregory *et al.* publient une analyse regroupant les données issues de 32 études incluant 1986 individus originaires de 16 pays [137]. Cette analyse a montré une écrasante majorité de bactériophages (98%) avec une prédominance des *Caudoviricetes*. En ce qui concerne les virus eucaryotes, les *Anelloviridae* étaient très majoritaires (>60%), suivi des *Genomoviridae* et des *Circoviridae* [Fig. 12].



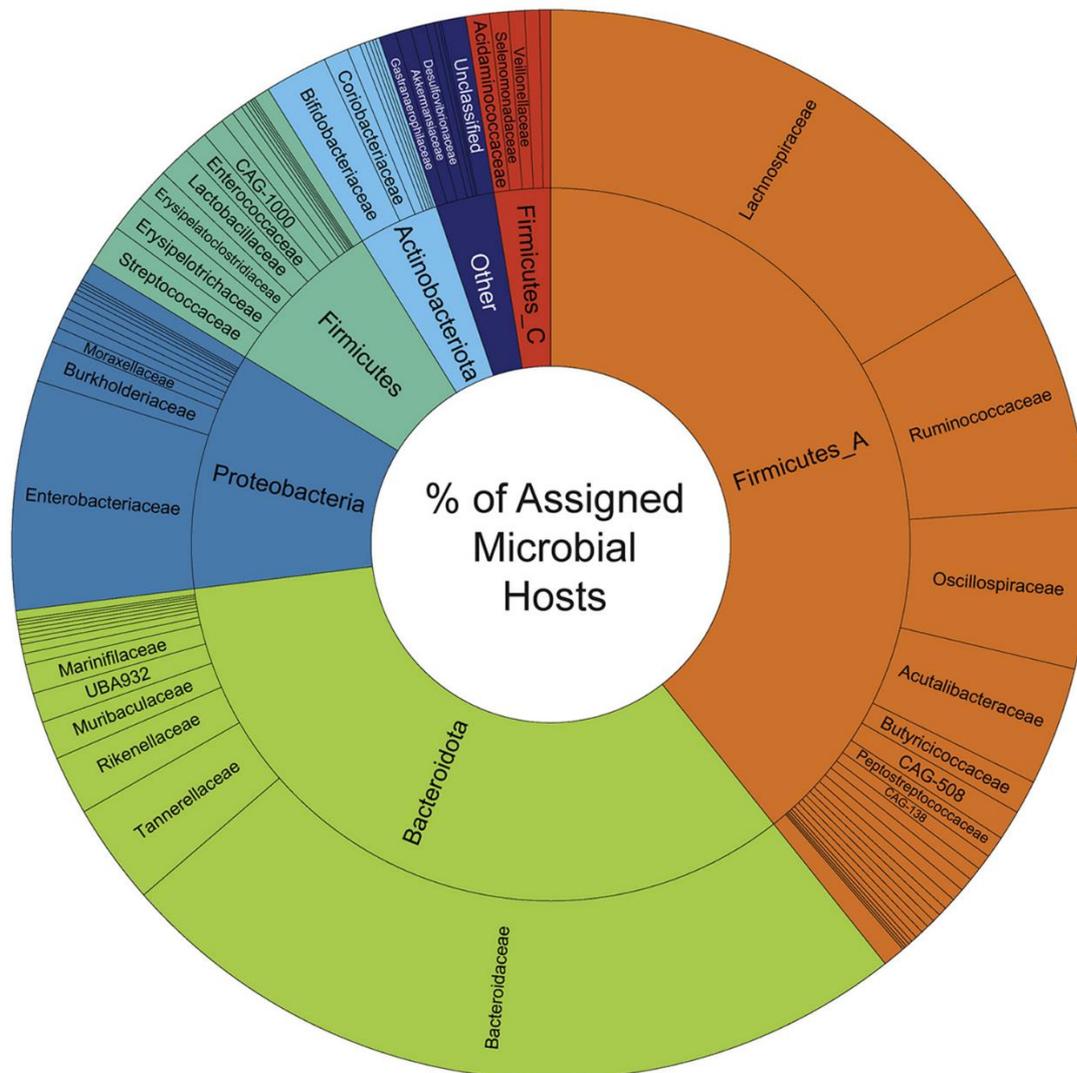
**Figure 12 : Répartition des familles virales au sein du virome intestinal** [137]

## Bactériophages

La très grande abondance des bactériophages dans le virome intestinal est liée au fait que le composant bactérien est le plus abondant du microbiote intestinal. On retrouve dans l'intestin deux phyla bactériens qui représentent 90% des espèces identifiées : *Bacteroidota* et *Bacillota*.

Les bacteriophages constituent la plus grande partie du virome intestinal en nombre d'espèces ainsi qu'en quantité [18,20]. Pour certains d'entre eux, un hôte putatif leur est assigné ce qui permet de proposer une estimation de la répartition du microbiote bactérien en fonction des bactériophages identifiés [Fig. 13].

Les deux principaux groupes de phages sont les *Caudoviricetes* et les *Microviridae* [18,20]. Parmi les *Caudoviricetes* le groupe ubiquitaire et le plus important est celui des crAssphages (*Crassvirales*) qui sont associées à *Bacteroidota* [98,99]. L'espèce la plus étudiée est  $\Phi$ crAss001 qui est capable d'infecter *Bacteroides intestinalis* sans perturber la prolifération et sans cycle lysogénique [99].



**Figure 13 : Prédiction de la répartition des hôtes des bactériophages du virome intestinale**  
[137]

Une étude du phageome sur 64 individus originaires de tous les continents suggère l'existence de trois catégories d'espèces : les phages « centraux » retrouvés chez la plupart des individus, les phages « communs » retrouvés chez une minorité et les phages « rares » qui sont très peu retrouvés ou uniques à un individu [138].

La persistance des phages a été rapportée par une autre étude qui a suivi un individu adulte à l'aide de prélèvements de selles quasi-mensuels sur 2 ans et demi [139]. Elle a retrouvé 478 contigs (principalement non identifiés au moment de l'étude), avec une persistance constante de 80% d'entre eux. Parmi ceux-ci, les phages tempérés ont montré un faible taux de mutation (qui pourrait s'expliquer par une ADN polymérase bactérienne plus fiable pendant l'état de prophage après lysogénie), tandis que les *Microviridae* (virus lytiques) ont montré une forte dérive mutationnelle au cours du temps (plus de  $10^{-5}$  substitutions par nucléotides et par jour) jusqu'à atteindre un niveau de divergence suffisant pour séparer deux espèces.

## Archéophages

La majorité des travaux sur l'archéome humain porte sur les méthanoarchées intestinales. Elles représentent une minorité de ce microbiote dominé par les bactéries avec environ  $10^8$  méthanogènes par gramme de fèces [140] appartenant, selon les estimations, à environ 90% au genre *Methanobrevibacter* [141]. Les espèces présentes, leur diversité, leur abondance ainsi que leur potentiel de méthanogenèse (dégradation de la matière organique et du CO<sub>2</sub> en méthane) varient en fonction de l'origine géographique et du régime alimentaire et peuvent avoir un impact sur la santé humaine [140].

Peu d'études rapportent des données concernant les archéophages du virome intestinal humain. En 2022, un travail s'est intéressé à ces virus à l'aide d'une méthode basée les séquences CRISPR-spacer des archées (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats). Ces « spacer » correspondent à des séquences de 20 à 40 nucléotides spécifiques d'agents infectieux (ici archéophages) conservées entre des séquences CRISPR et font partie du mécanisme d'immunité adaptative des procaryotes CRISPR-Cas [142]. Cette étude a identifié 1279 candidats-espèces dont uniquement 404 déjà recensés au niveau taxonomique (31,6%) sur des données issues de la collection procaryotes UHGG (Unified Human Gastrointestinal Genome) [143]. Sur ces 404 espèces d'archéophages, 389 (96,3%) appartenaient à la classe *Caudoviricetes*.

## Mycovirus

Le mycobiome est certes minoritaire au sein du microbiote intestinal, mais il est de plus en plus reconnu qu'il y occupe une place fondamentale [144]. Il est composé principalement des *Ascomycota* (dont les levures des genres *Saccharomyces* et *Candida*) et *Basidiomycota* (dont les levures du genre *Malassezia*) avec une diversité inférieure à celle du microbiote bactérien.

Cependant, à notre connaissance, aucune étude n'a étudié spécifiquement le mycovirome intestinal. Très peu de séquences identifiées appartiennent aux mycovirus (de la famille *Alphaflexiviridae*, *Genomoviridae* [137]), et on ne sait pas si leur hôte correspond à des éléments du mycobiote commensal ou à des cellules eucaryotes transitoires. Ce manque de données pourrait s'expliquer par les particularités évoquées dans les chapitres précédents et la nécessité d'adapter les méthodes employées pour pouvoir les séquencer.

## Virus de cellules humaines

Les virus eucaryotes représentent une minorité du virome intestinal de l'individu sain, on y retrouve principalement les *Anelloviridae* mais aussi plus rarement *Papillomaviridae*, *Poxviridae*, *Orthoherpesviridae*, *Parvoviridae*, *Polyomaviridae*, *Adenoviridae*, *Circoviridae*, *Caliciviridae*, *Reoviridae*, *Picobirnaviridae*, *Coronaviridae*, *Genomoviridae* et *Picornaviridae* [18,29,137].

Les *Anelloviridae* montrent une grande variabilité inter-individuelle, tandis que les *Picornaviridae* sont très fortement conservés entre des individus issus d'un même foyer [29].

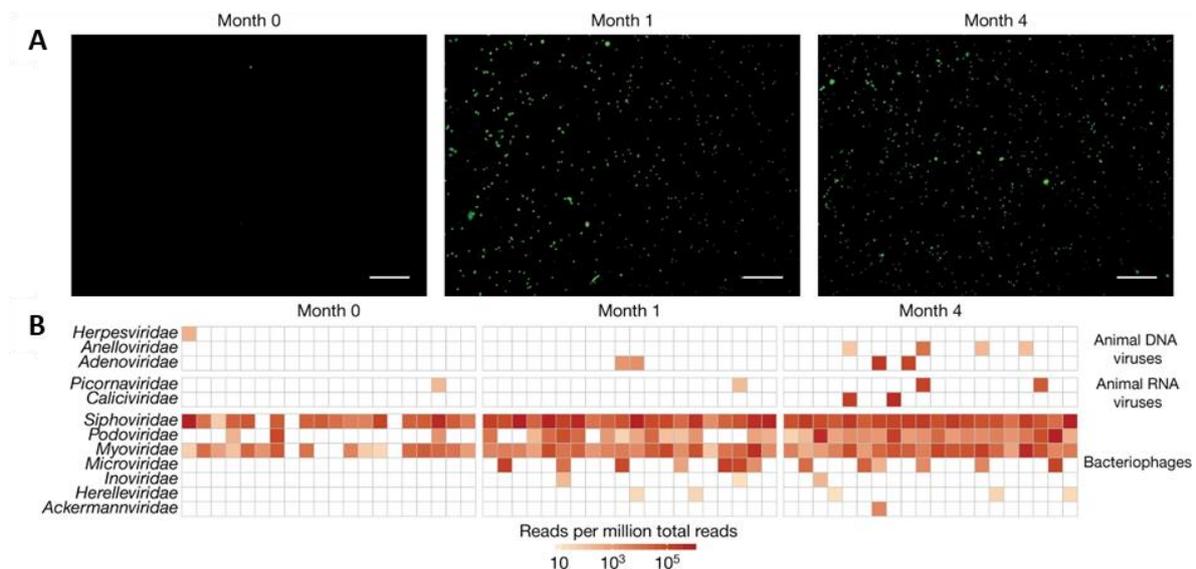
## Autres virus de cellules eucaryotes

On retrouve également de nombreux virus des plantes et des insectes (*Genomoviridae*, *Geminiviridae*, *Nanoviridae*, *Virgaviridae*, *Tymoviridae* et *Polydnaviriformidae*), qui sont majoritaires parmi l'ensemble des virus à ARN identifiés [29,137,145]. Les virus des parasites ne sont quant à eux, à ce jour, que très peu étudiés dans ce virome.

## **2. Établissement du virome intestinal après la naissance**

### À la naissance et pendant les premiers mois de vie

À la naissance, les prélèvements de méconium sont généralement dépourvus de particules virales et atteignent des concentrations comparables à celles d'un adulte au bout d'un mois de vie [94,146]. Au cours de ce premier mois, les premiers virus observés sont des phages tempérés à ADN et proviennent des prophages intégrés dans le génome des premières bactéries qui colonisent le microbiote intestinal. À l'issue de cette période les premiers phages non-lysogéniques (notamment ceux des familles *Microviridae* et *Inoviridae*) ainsi que les virus des cellules humaines apparaissent avec une augmentation de leur abondance pendant les mois qui suivent [Fig. 14].



**Figure 14 : Évolution du virome intestinal au cours des premiers mois de vie** [146]

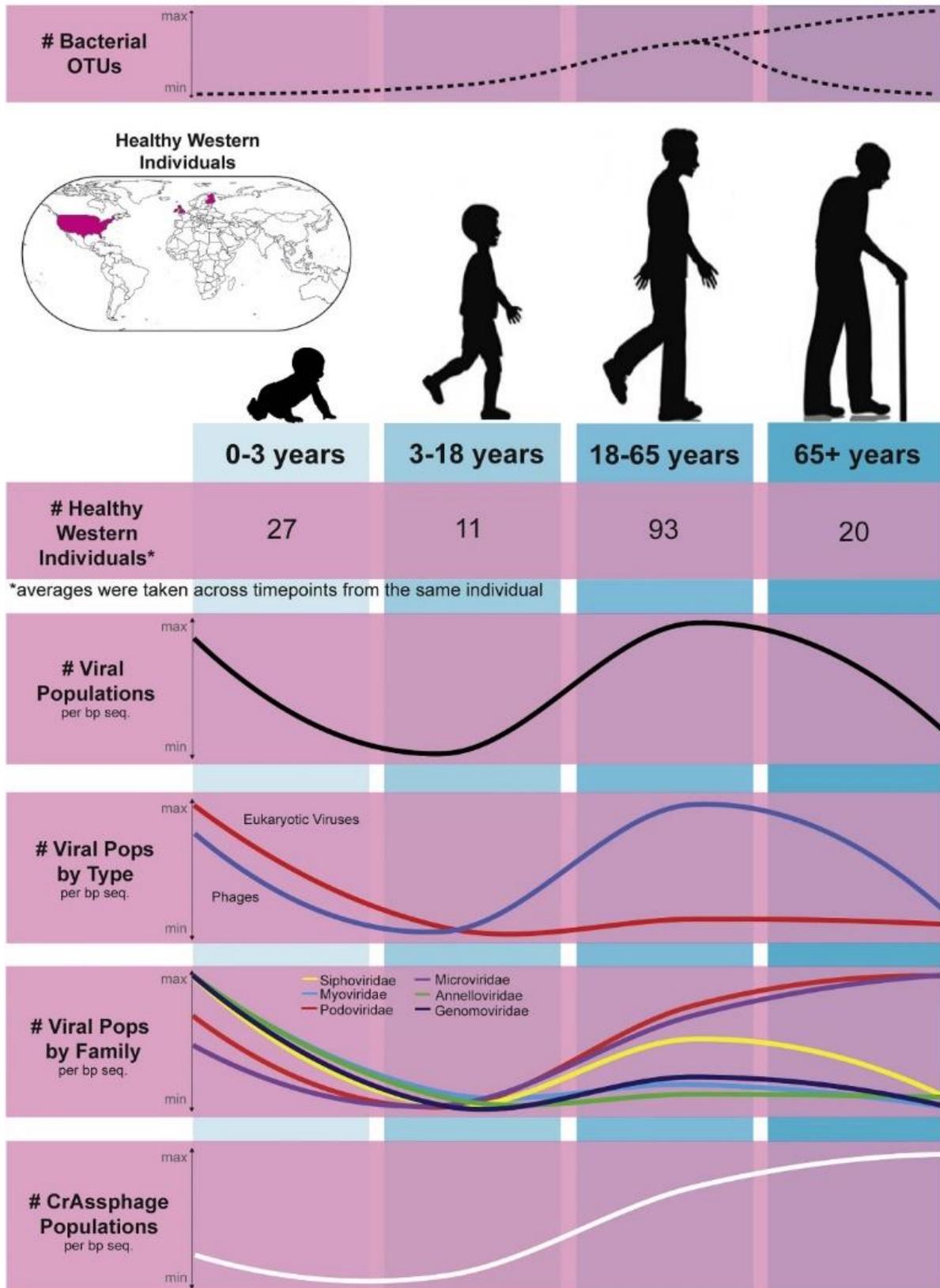
- (A) Visualisation des particules virales dans les selles par fluorescence
- (B) Composition du virome intestinal par familles

### Dynamique du virome jusqu'à l'âge adulte

Pendant les premières années de vie les populations du microbiote suivent une évolution extrêmement dynamique [25]. Une population de bactéries lactiques s'installe pour être ensuite remplacée par un microbiote d'adulte [20]. Ceci est probablement à mettre en lien avec la diversification de l'alimentation de l'enfant. Durant cette période, on constate une diminution des phages tempérés et une augmentation des phages lytiques ce qui se traduit par une tendance vers l'inversion du ratio *Caudoviricetes/Microviridae* [20,25].

Cette période d'hyperactivité contraste avec la relative stabilité du virome intestinal à l'âge adulte. En effet des études longitudinales sur quelques années ont montré une persistance de 80 à 90% des contigs viraux assemblés [147,148]. Cette observation est en accord avec celles qui estiment qu'une majorité des virus identifiés à l'âge adulte sont engagés dans des cycles lysogéniques [139].

À partir des données issues de patients en bonne santé originaires d'Europe ou d'Amérique du Nord présentées au début de ce chapitre, Gregory *et al.* ont tenté de reconstruire une cinétique d'évolution des populations du virome intestinal au cours d'une vie humaine [137] **[Fig. 15]**. Les virus eucaryotes sont présents en grande quantité pendant l'enfance s'amenuisent ensuite, et l'équilibre *Caudoviricetes/Microviridae* s'inverse à l'âge adulte. On constate également une augmentation croissante des *Crassvirales* probablement à mettre en lien avec une augmentation similaire des *Bacteroidota*.



**Figure 15 : Reconstruction de l'évolution de la composition du virome intestinal au cours de la vie [137]**

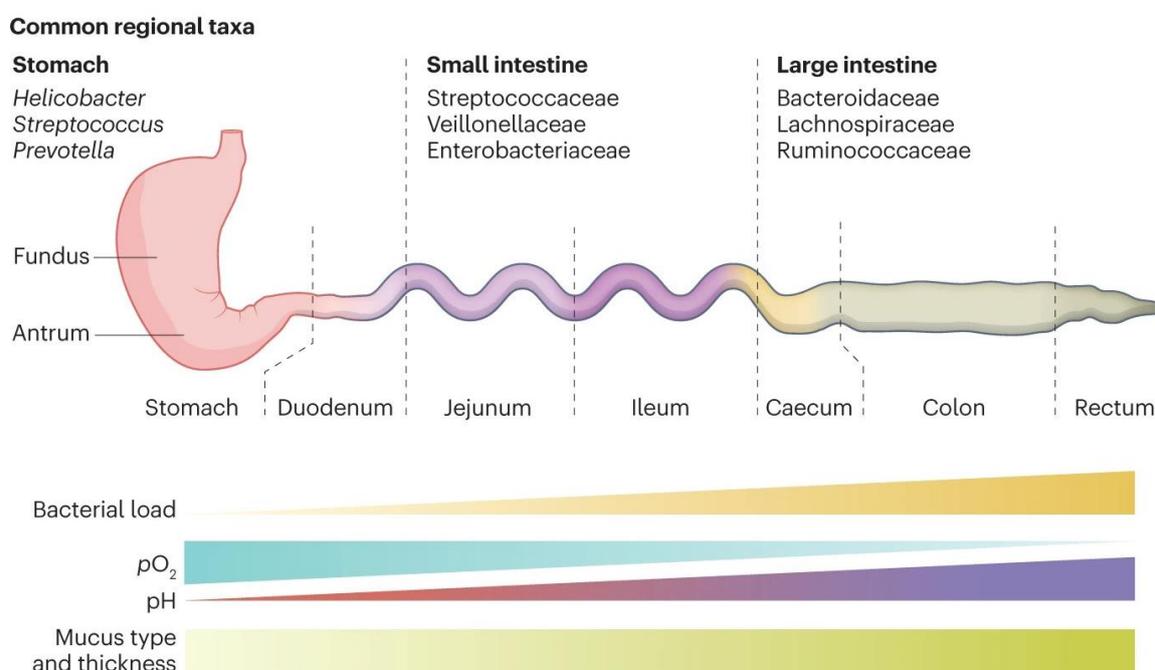
Reconstruction à partir de prélèvements uniques réalisés chez des individus vivants en Occident à des âges différents. OTU : Operational Taxonomic Unit

### 3. Facteurs influençant le virome intestinal

Le virome intestinal humain est influencé par divers facteurs interagissant dans un environnement complexe et dynamique. La composition évolue au fur et à mesure du tractus gastro-intestinal avec une augmentation du pH ainsi que de la diversité bactérienne et une diminution de la teneur en oxygène [149] [Fig. 16].

Parmi ces facteurs, on retrouve l'âge, l'origine géographique, l'entourage, le patrimoine génétique, les interactions bactéries-phages, les régulateurs biologiques, l'alimentation, l'immunité et l'utilisation d'antibiotiques [18,28].

Le colon et le rectum sont probablement les sections du tractus gastro-intestinal qui sont les plus représentées dans l'analyse du microbiote à partir de selles, de par leur position distale ainsi que leur abondance microbienne. Sa composition permet la croissance des espèces anaérobiques et aérobiques, avec un pH d'environ 7, un mélange de gaz d'hydrogène, dioxyde de carbone, méthane, nitrogène et oxygène d'un volume de 100 à 200 cm<sup>3</sup>. On y retrouve un environnement riche en nutriments (acides aminés et lipides), en substances sécrétées en amont (salive, acides gastriques, acides biliaires, glycoprotéines, mucus) ainsi qu'en effecteurs sécrétés par sa propre muqueuse pour éviter l'invasion microbienne (peptides antimicrobiens, défensines, interleukine-8 et 6, chemokine-ligand-2 et 5, TNF). [20].



**Figure 16 : Composition bactérienne et physico-chimique du tractus gastro-intestinal** [149]

## Interactions bactéries-phages

Il apparaît que durant les premiers mois de vie, les populations de bactéries et de phages suivent un modèle proie-prédateur décrit en introduction [20,25,150].

Celui-ci suggère qu'un premier pic de diversité des phages apparaît pendant les premières semaines de vie puis s'effondre du fait d'une colonisation bactérienne de faible abondance. Cet effondrement s'accompagne d'une chute de la pression prédatrice appliquée sur le premier microbiote bactérien ce qui lui permet de coloniser l'intestin et d'accroître sa diversité. Cette nouvelle diversité bactérienne permettrait ensuite à de nouvelles populations de phages de s'établir (notamment *Microviridae*) [25].

Ces populations sont ensuite relativement stables, par comparaison, à l'âge adulte [147,148]. Contrairement aux observations faites dans l'environnement, le ratio phages/bactéries est faible, environ 1 pour 1 comparé à 2-12 pour 1 [147,148]. Ce faible ratio pourrait être expliqué par une proportion de virus lytiques moins élevée et en faveur des virus à cycle lysogénique. [20]

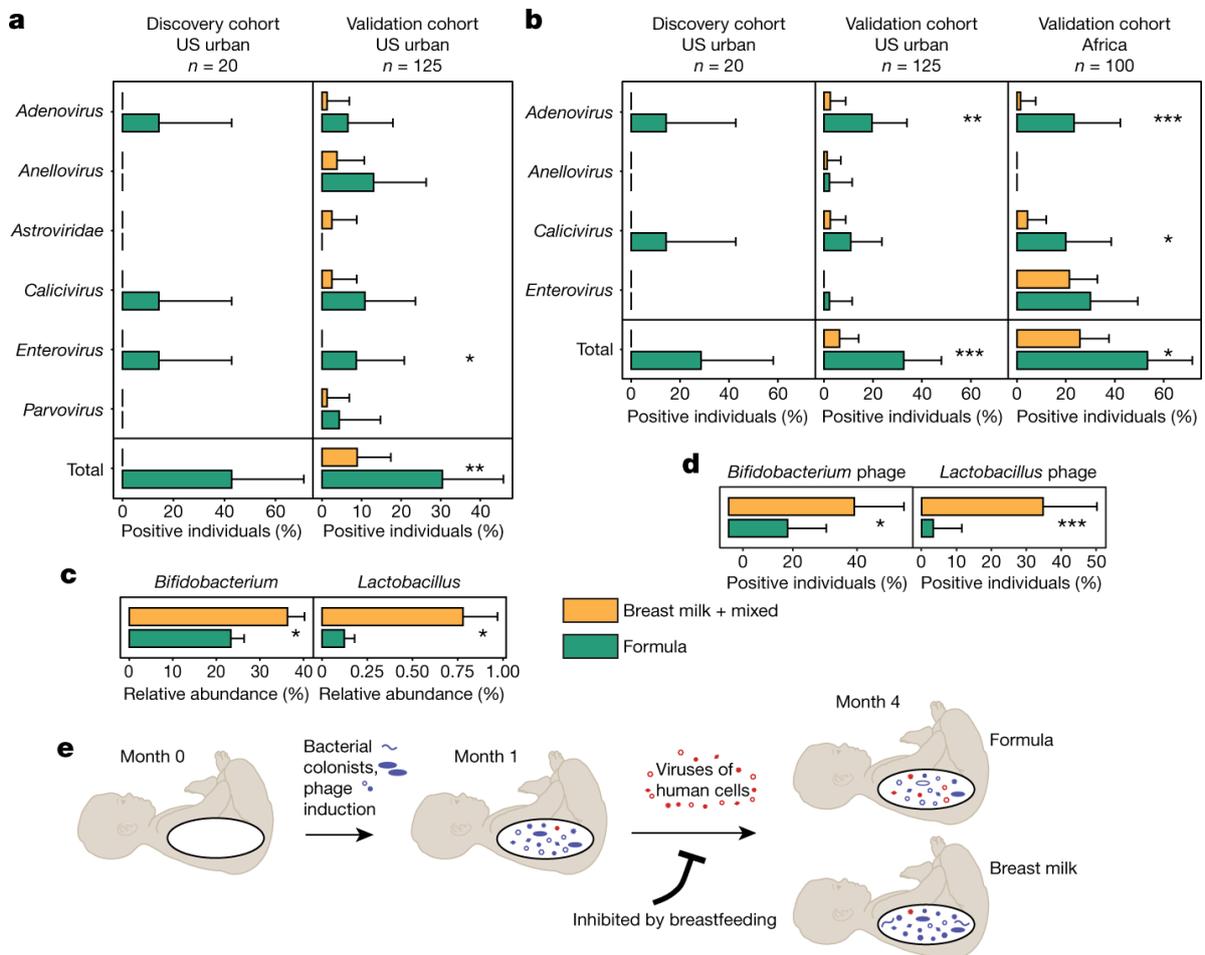
Une hypothèse avancée pour expliquer la relative stabilité des populations de bactéries et de phages est celle de la « course à l'armement ». En effet dans ce modèle, les phages capables d'infecter un plus grand nombre d'espèces bactériennes, ainsi que les bactéries les plus résistantes au plus grand nombre de phages, sont sélectionnés au détriment des autres moins bien adaptés [20]. Ces populations résidentes seraient donc un bouclier à l'implantation de nouveaux prétendants.

## Génétique

Les microbiotes bactériens et viraux présentent une similarité plus élevée entre deux enfants jumeaux par comparaison avec des non-apparentés [25].

## Lait maternel

Pendant les premiers mois de vie, il apparaît que le lait maternel procure une protection envers les virus des cellules humaines au niveau intestinal ainsi qu'une meilleure implantation des bactéries commensales du genre *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* et leurs phages par comparaison au lait infantile en poudre [146] [Fig. 17].



**Figure 17 : Impact du lait maternel sur virome intestinal** [146]

Nouveaux nés nourris exclusivement par du lait infantile en poudre (vert) ou au moins partiellement par du lait maternel (orange). \*\*\* $p < 0.001$ , \*\* $p < 0.01$ , \* $p < 0.05$

Taux de positivité des virus eucaryotes par métagénomique (A) ou par qPCR (B).

Abondance relative en *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* (A) et taux de positivité à des bactériophages attribués à ces genres bactériens (B).

Modèle avancé par les auteurs de l'étude (E).

## Alimentation

L'alimentation impacte fortement la composition du microbiote bactérien jusqu'à pouvoir réduire les différences géographiques. En effet, une alimentation riche en protéines et lipides animaux favorise les espèces résistantes aux acides biliaires (*Bacteroidota*) alors que celle riches en polysaccharides végétaux favorisent les espèces capables de les métaboliser (*Bacillota*) [151]. Cette observation a également été confirmée par l'augmentation des *Caudoviricetes* capables d'infecter *Bacteroidota* sur modèle murin après l'implantation d'un régime alimentaire occidental (riche en protéines animales, graisses saturées et sucres raffinés) [152].

## Régulation biochimique

Des expériences *in vitro* sur le phage UZ1, qui présente une activité lytique sur *Enterobacter aerogenes*, montrent son inactivation par le liquide gastrique uniquement en l'absence de suc pancréatique [153].

## Immunité

Le système immunitaire humain produit une réponse immunitaire innée et adaptative humorale spécifiquement contre des phages (notamment T4, phage de *Escherichia coli* et F8, phage de *Pseudomonas aeruginosa*) [20,154]. L'impact sur le virome n'est pas clairement identifié.

L'utilisation de la glycoprotéine gp12 des phages T4-like (capables de se fixer aux lipopolysaccharides (LPS) des bactéries à Gram négatif) permet sur modèle murin de réduire la réponse pro-inflammatoire à la suite de l'injection de LPS [155]. L'infection lytique des phages quant à elle peut entraîner la libération de composants bactériens pro-inflammatoires [20].

En 2022, des travaux ont étudié la réponse humorale au vaccin oral contre *Rotavirus* en fonction du microbiote bactérien et viral par un suivi longitudinal chez 122 enfants ghanéens. La séroconversion était inversement corrélée avec la diversité des bactériophages et la détection de *Picornaviridae* humains (*Enterovirus B* et *Cosavirus*) [156].

## Antibiotiques

Les antibiotiques sont connus pour induire la production des prophages intégrés dans l'ADN bactérien par différents mécanismes notamment en réponse au stress oxydant [20,157] et peuvent également entraîner des perturbations de l'équilibre phage-bactérie [157]. Cette induction de prophage par les antibiotiques peut également entraîner la production des toxines stx1 et stx2 (responsables de la

pathogénicité de *Escherichia coli* producteurs de shigatoxines) dont les gènes se situent sur des prophages [158].

Une autre interaction intéressante concerne la transmission entre bactéries de gènes de résistance aux antibiotiques par les phages [133]. Ce phénomène a été un temps surestimé, seuls quelques gènes putatifs ont été identifiés [93] sans être confirmé *in vitro*.

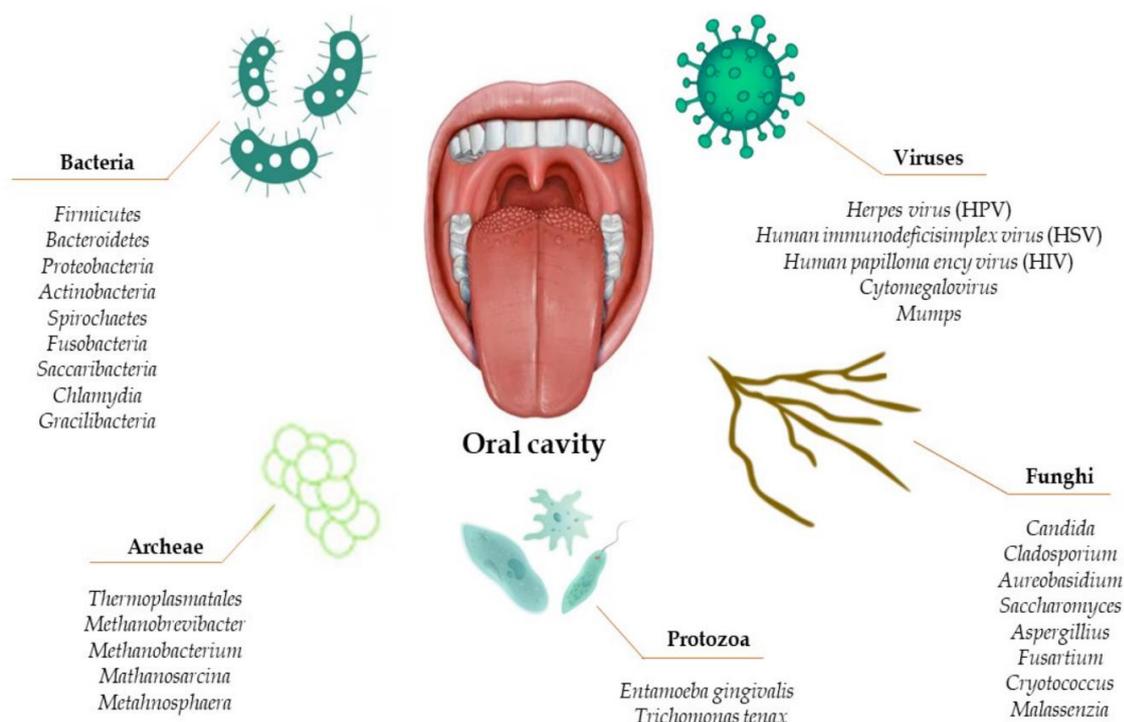
### Antiviraux

Une étude du virome intestinal sur modèle murin, a montré que l'administration d'un cocktail antiviral (ribavirine, lamivudine et aciclovir) entraîne des modifications significatives de la composition du virome. Notamment avec une augmentation des *Caudoviricetes* et une diminution des *Microviridae*. Elle s'accompagnait également d'une sévérité accrue lors de l'induction ultérieure d'une colite par le sel de sodium de sulfate de dextran [159].

## **B. Virome oral**

On retrouve dans le microbiote oral les mêmes catégories microbiennes qu'au niveau intestinal avec des différences au niveau des espèces identifiées [Fig. 18].

Différents types de prélèvements sont utilisés pour l'étude du virome oral : la salive, l'écouvillonnage buccal, de plaque dentaire et en supra ou infra-gingival. Cependant des différences importantes sont constatées en fonction du site de prélèvement, ce qui suggère que ce compartiment est fortement hétérogène [29,160].



**Figure 18 : Microorganismes du virome oral** [161]

De la même façon que le virome intestinal, le virome oral est dominé par les bactériophages tempérés [27,160,162] avec une majorité de *Caudoviricetes* [18,29]. Cependant le virome oral affiche une diversité supérieure au virome intestinal [163]. De plus la comparaison de prélèvements issus d'individus sains montre une importante diversité beta [164].

En termes de virus des cellules humaines, les principales familles identifiées sont *Orthoherpesviridae*, *Anelloviridae*, *Papillomaviridae* et *Redondoviridae* [18]

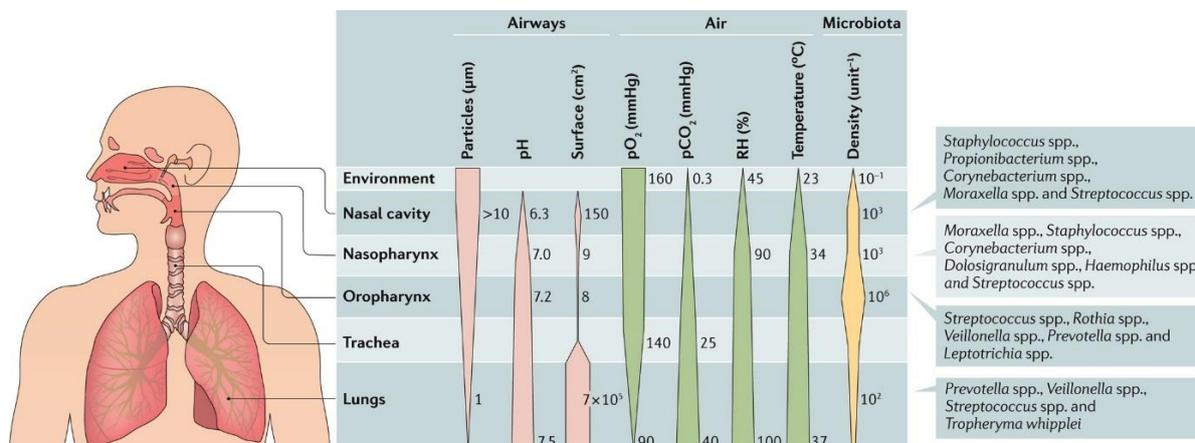
Des études longitudinales montrent une importante stabilité de ce virome avec de fortes variabilités inter-individuelles observées [29,164,165] également associées au sexe [165].

Les individus vivants dans le même foyer partagent une partie de leur virome oral [27,166].

Une forte abondance de virus de la famille *Papillomaviridae* est observée chez les patients traités par antibiotiques, suggérant une association entre ces deux évènements [163].

## C. Virome respiratoire

L'appareil respiratoire est constitué de différentes sections allant de la cavité nasale aux alvéoles pulmonaires. Ces sections représentent chacune, un microclimat à part entière et un microbiote qui en découle [Fig. 19] [167,168]. L'air y circule et transporte différents types de particules inorganiques [168] mais aussi microbiennes dont la taille dicte jusqu'à quelle profondeur elles pourront avancer. La densité bactérienne varie également de façon très importante et est maximale au niveau de l'oropharynx en raison de sa proximité anatomique avec la cavité buccale.



Nature Reviews | Microbiology

**Figure 19 : Composition bactérienne et physico-chimique de l'arbre respiratoire** [167]

Du fait de ces variations il est difficile d'étudier ce virome en un seul bloc. Néanmoins on retrouve les bactériophages en lien avec les populations bactériennes mises en évidence [167] avec principalement les *Caudoviricetes*, *Microviridae* et *Inoviridae* [18]. Parmi les virus des cellules humaines, les deux principales familles identifiées sont *Anelloviridae* et *Redondoviridae*. On y trouve également *Adenoviridae*, *Herpesviridae* et *Papillomaviridae* [18].

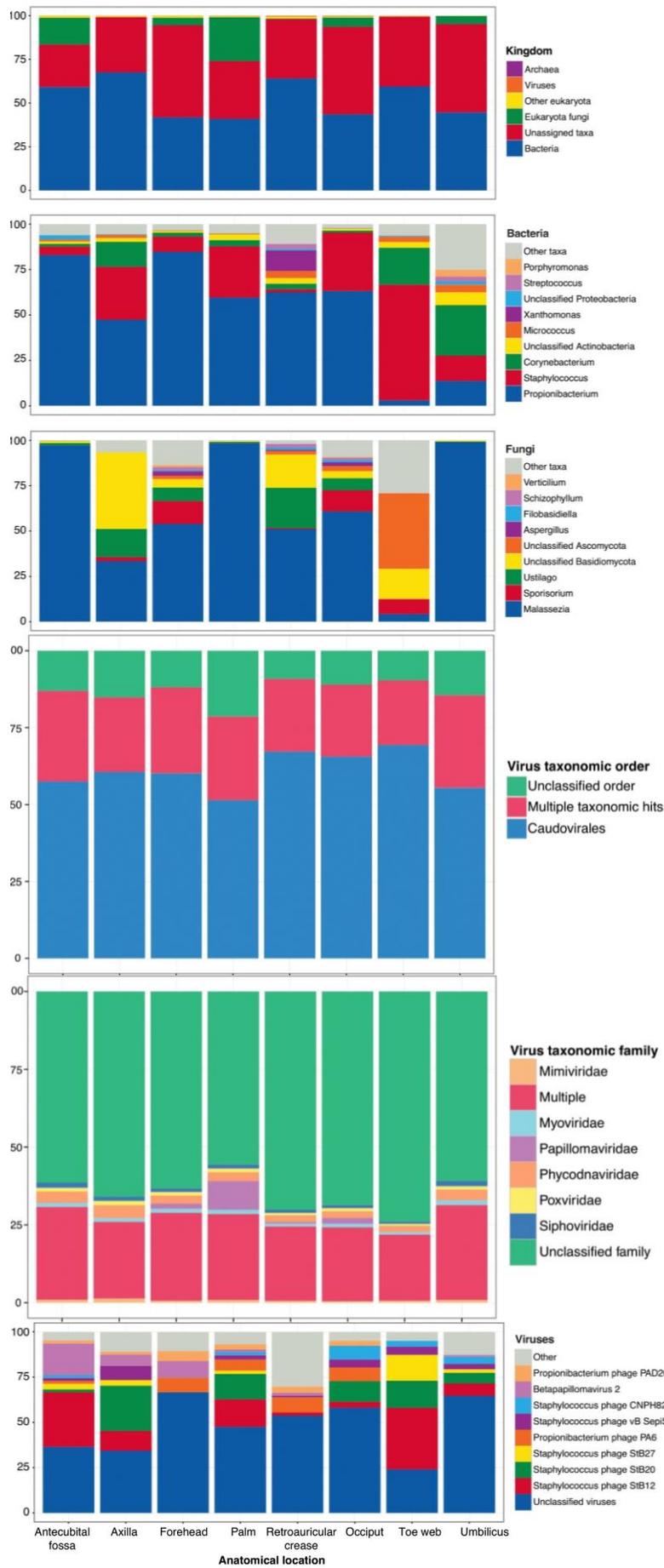
## D. Virome cutané

La peau recouvre une surface importante exposée à l'environnement extérieur. Les populations microbiennes qu'on y trouve sont en abondance plus faible par comparaison aux muqueuses (orale, respiratoire, intestinale) [18]. À ce titre le risque de contamination environnementale est particulièrement important.

En 2015, une étude s'intéresse à la caractérisation des microbiotes cutanés procaryotes, eucaryotes et viraux en prélevant 8 régions cutanées chez 16 individus sains [169] [Fig. 20]. Les bactéries représentent le microbiote principal en abondance quel que soit le site de prélèvement et il en est de même pour les bactériophages parmi les virus, en particulier *Caudoviricetes*. Le genre *Propionibacterium* (désormais *Propionibacteriaceae* qui contient les genres *Propionibacterium* et *Cutibacterium*) domine sauf au niveau de l'ombilic et des espaces interdigitaux des pieds où *Corynebacterium* et *Staphylococcus* sont respectivement majoritaires. De façon parallèle, on retrouve une proportion plus importante de bactériophages des staphylocoques au niveau des espaces interdigitaux des pieds. Par ailleurs, ce phénomène est observé également pour les champignons cutanés, avec *Malassezia* qui est le genre principal partout sauf au niveau des espaces interdigitaux des pieds.

La majorité des virus ne sont pas identifiés et parmi ceux qui le sont on retrouve principalement des bactériophages de *Staphylococcus* en proportion plus au moins importante en fonction du site de prélèvement. Ceci pourrait s'expliquer car il s'agit probablement du genre bactérien le mieux étudié de microbiote cutané.

En ce qui concerne les virus des cellules humaines, cette étude met en évidence principalement des *Papillomaviridae* en particulier au niveau des paumes des mains mais également des *Adenoviridae*, *Anelloviridae*, *Circoviridae*, *Orthoherpesviridae*, *Poxviridae* (correspondant probablement à l'espèce *Molluscipoxvirus molluscum*) et *Polyomaviridae*. Ils y identifient également une proportion non négligeable de *Phycodnaviridae* (virus d'algue) et de *Mimiviridae* (virus géant d'amibe).



**Figure 20 : Répartition des microorganismes selon la zone cutanée prélevée [169]**

## E.Virome sanguin

Contrairement à ce que l'on pourrait croire, le sang n'est pas stérile ou exempt de tout microorganisme chez l'individu sain, et héberge un microbiote dominé par les virus à ADN des cellules humaines, ou *a minima* par leurs séquences. Son étude peut se faire à partir de sérum/plasma (donc extracellulaire) ou sur sang total. Ce dernier prélèvement apparaît comme étant plus performant en particulier pour les *Orthoherpesviridae*.

Deux études se sont intéressées à l'étude du virome sanguin en récupérant les données issues du dépistage prénatal non invasif (DPNI) par séquençage shotgun de l'ADN circulant [170,171]. La première concerne 141431 femmes chinoises, et la deuxième 108349 femmes néerlandaises. L'utilisation de ces données déjà générées dans le cadre du DPNI pourrait alimenter de nombreuses réflexions dans le cadre du dépistage des maladies infectieuses ou de la recherche sur les microorganismes à ADN. Leurs résultats sont comparés, par les auteurs néerlandais, à une troisième étude européenne de Moustafa *et al.*, regroupant le séquençage ADN de 8240 individus européens sains [172] **[Fig. 21]**. Les virus à ADN humains les plus mis en évidence appartiennent à la famille *Orthoherpesviridae*, notamment HHV-7, puis *Anelloviridae*. Il est à noter que le virus de l'hépatite B a été mis en évidence de façon beaucoup plus fréquente chez les femmes chinoises comparée à la population européenne, ce qui correspond bien à l'épidémiologie de cette infection.

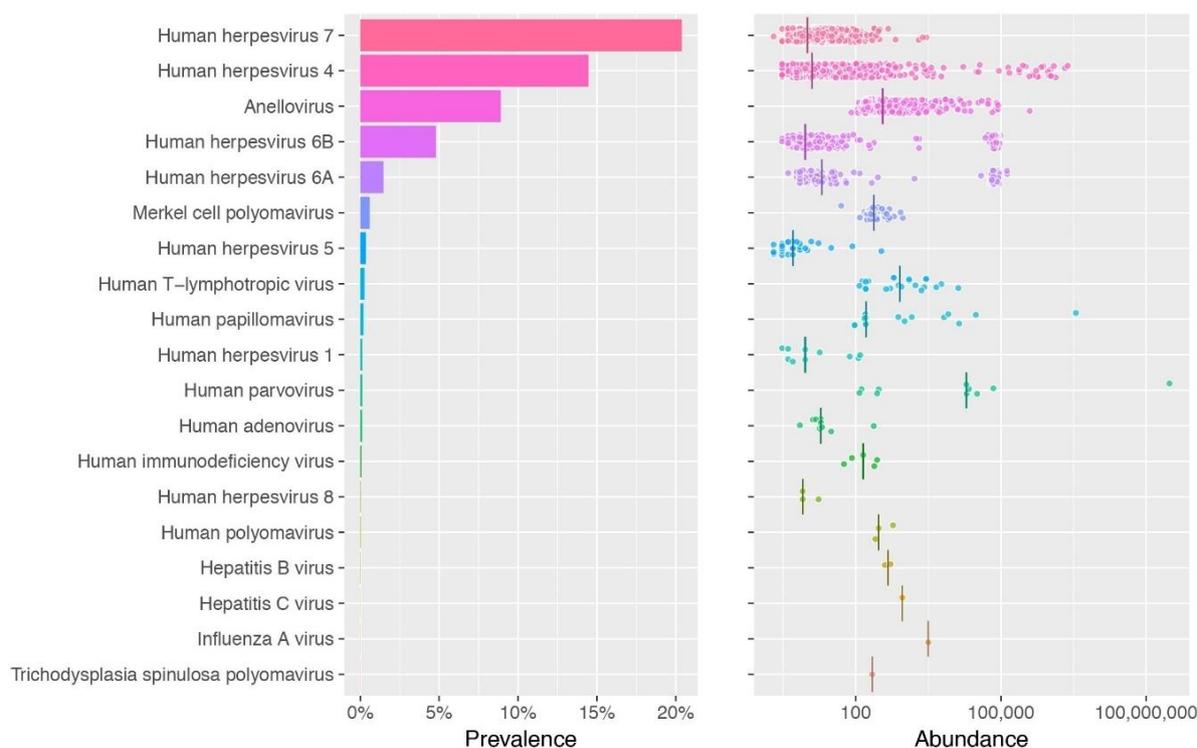
Study	This study	Liu et. al. 2018 <sup>8</sup>	Moustafa et. al. 2017 <sup>14</sup>
Population	Dutch	Chinese	European
Cell type	cfDNA	cfDNA	Whole-blood
Average depth of coverage	~0.2x	~0.1x	~30x
Number of samples	108,349	141,431	8000
Average depth of coverage	~0.2x	~0.1x	~30x
Human herpesvirus 7	~10.2%	~0.3%	~20.4%
Torque-Teno (Anello) virus	~1.6%	~0.3%	~8.9%
Human herpesvirus 5	~1.2%	~0.4%	~0.35%
Human herpesvirus 6	~1.4%	~0.8%	~4.8% ~1.5% <sup>a</sup>
Human herpesvirus 4	~1.3%	~0.3%	~14.5%
Hepatitis B	~0.01%	~2.5%	~0.02%

<sup>a</sup> HHV6a and HHV6b were reported separately.

**Figure 21 : Comparaison du taux de positivité de virus humains à ADN du virome sanguin de trois études** [170,171,172]

Bien que le nombre de prélèvement soit bien inférieur pour l'étude réalisée par Moustafa *et al.* [172], sa profondeur de séquençage 150 à 300 fois supérieure nous donne probablement un meilleur reflet du virome sanguin de l'individu sain européen. Initialement, 94 virus étaient identifiés dont une grande partie de bactériophages. Cependant, après une revue minutieuse des réactifs utilisés, 75 d'entre eux ont été considérés comme des contaminations environnementales. Cette expérience démontre l'importance de l'interprétation critique des résultats issus de métagénomique.

Les 19 virus restants correspondent uniquement à des virus de cellules humaines, avec des prévalences importantes pour HHV-7 (20.37%), HHV-4 ou Epstein-Barr Virus (14.45%) et Anellovirus (8.91%). Les espèces restantes appartenaient aux familles *Orthoherpesviridae*, *Polyomaviridae*, *Retroviridae* (probablement sous forme d'ADN proviral), *Parvoviridae*, *Adenoviridae* et *Hepadnaviridae* [Fig. 22]. Deux virus à ARN ont également été mis en évidence chez un individu chacun : 4 séquences du virus de la grippe A (les auteurs suggèrent une détection en lien avec une administration antérieure d'un vaccin à ADN contre le virus de la grippe) et 18 séquences du virus de l'hépatite C pour lequel les auteurs évoquent une potentielle intégration dans l'ADN, déjà rapportée dans la littérature [173]. La limite principale de cette étude est qu'elle néglige complètement le virome à ARN sanguin, notamment *Pegivirus* (famille *Flaviviridae*) et *Picornaviridae* [29].



**Figure 22 : Taux de prévalence et abondance des virus du virome sanguin à ADN** [172]

D'autres études plus récentes rapportent à nouveau la détection de phages (*Caudoviricetes*, *Microviridae*, *Inoviridae*), ainsi que des virus géants d'amibes (*Marseilleviridae*, *Mimiviridae*) et des virus d'algues (*Phycodnaviridae*), mais il pourrait s'agir également de contaminations environnementales [18].

L'étude de l'anellome humain représente un champ de recherche en virologie à part entière et le sang est la principale matrice utilisée. L'importante diversité des *Anelloviridae* humains ainsi que leurs mécanismes d'interactions avec le système immunitaire, suggèrent des mécanismes de coévolution importants. Des estimations suggèrent que chaque individu peut être infecté à un moment donné par des dizaines d'espèces [174] avec des virémies pouvant atteindre plus de  $10^5$  copies/mL et des prévalences pouvant aller jusque 90% chez l'immunocompétent [175,176].

Il apparaît que les *Beta* et *Gammatorquevirus* colonisent le nouveau-né dès ses premiers mois de vie et au cours de sa première année de vie mais que ce sont les *Alphatorquevirus* que l'on trouve le plus chez l'adulte [177].

À l'âge adulte, on estime que l'anellome est plus riche chez les individus de sexe masculin et que cette richesse augmente avec l'âge [178]. De façon notable, une étude longitudinale sur 30 ans a mis en évidence chez un individu sain une relative stabilité de 53 génotypes sur toute la période de l'étude [174].

## F. Autres viromes

### 1. Urinaire

Il est désormais connu qu'il existe un microbiote bactérien urinaire chez l'individu sain [179]. À ce titre on observe que l'urine du sujet sain peut contenir  $10^7$  particules virales libres par millilitre, dont une grande majorité de bactériophages ainsi que des *Papillomaviridae* avec une prévalence de plus de 90% et des *Polyomaviridae* et *Orthoherpesviridae* [180].

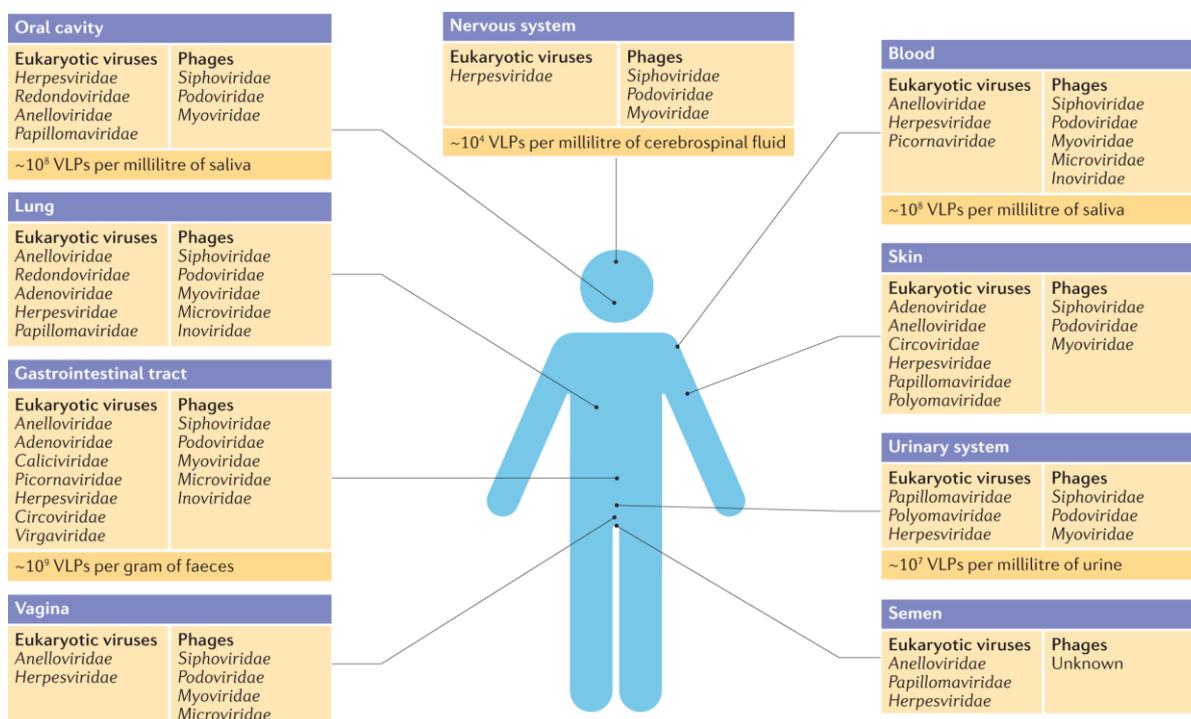
### 2. Vaginal

En lien avec la flore lactique vaginale, la plupart des virus identifiés sont des bactériophages, principalement *Caudoviricetes* dont des phages tempérés de *Lactobacillus* [181]. On retrouve également des virus des cellules humaines de façon constante (représentant quantitativement environ 4% des séquences) notamment *Orthoherpesviridae* et *Poxviridae*. Enfin, on retrouve aussi d'autres virus eucaryotes, *Phycodnaviridae* (virus d'algues) et *Partitiviridae* (virus de protistes, de champignons ou de plantes) [182].

### 3. Système nerveux

En 2019, une étude chez 20 sujets déclarés comme « plutôt sains » estime la quantité de particules virales dans le liquide cébrospinal à  $10^4$  par millilitre, à partir de données de métagénomiques mais également par quantification des particules au microscope à fluorescence [183]. Les auteurs y décrivent une population très majoritaire de phages dont principalement des *Caudoviricetes* et une proportion plus faible d'*Inoviridae*, avec une composition très proches des autres matrices étudiés (sang, urine, fèces, salive). Des virus eucaryotes étaient retrouvés de façon constante chez ces patients, avec une moyenne de 4 % des séquences avec en premier lieu *Phycodnaviridae* (virus d'algues) puis *Mimiviridae* (virus géants d'amibes) et enfin *Orthoherpesviridae* [183]. Ces résultats incitent à une certaine prudence quant à la forte probabilité de contamination. De plus, ces prélèvements avaient été récoltés de manière rétrospective il serait donc assez étonnant qu'ils aient été réalisés chez des patients asymptomatiques. Une analyse approfondie montre en effet que la plupart de ces patients présentent de nombreuses lourdes comorbidités (immunodépression, néoplasies, infections neuroméningées, etc.).

La figure ci-après [Fig. 23], résume la répartition des principales familles virales selon le site anatomique.



**Figure 23 : Principales familles virales du virome humain selon le site anatomique** [18]

## V. Associations avec des pathologies humaines

Cette abondance virale observée à travers le corps humain s'accompagne également d'une importante diversité inter-individuelle. L'un des facteurs permettant parfois d'expliquer ces différences est l'état de santé des individus ce qui laisse présager d'un rôle du virome sur celui-ci.

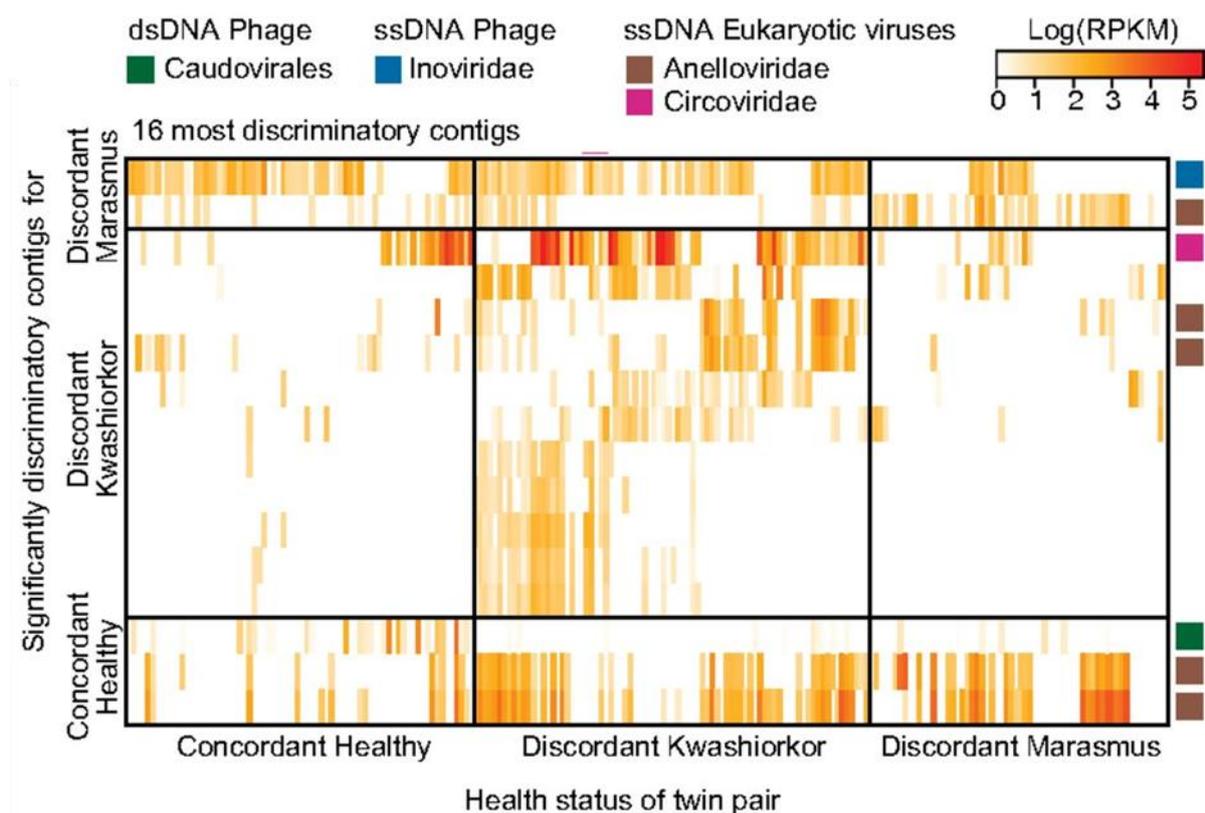
À l'instar des autres microbiotes, de nombreuses études s'intéressent désormais aux associations entre le virome et diverses pathologies humaines. Elles se traduisent le plus souvent par des variations des niveaux de diversité et de certaines populations virales. Certains auteurs présentent même des « signatures virales » caractéristiques d'une maladie et permettant de discriminer, avec de bonnes performances, les viromes « sains » des « malades ». Cependant, la plupart des résultats de ces études n'ont pas encore été confirmés par d'autres équipes de recherches ou même validés sur des cohortes indépendantes. De plus les méthodes employées ne sont pas standardisées et introduisent chacune des biais d'interprétation qui leur sont propres. Enfin, la plupart des pathologies et des patients concernés sont traités par des médicaments pour lesquels on peut soupçonner ou ne pas exclure un impact direct sur le virome. Pour toutes ces raisons, et bien que ces associations soient significatives, elles ne permettent généralement pas d'établir des liens de causes à effet ou de constituer un test de diagnostic.

Néanmoins ces résultats apportent des pistes de réflexion dans la résolution des mécanismes physiopathologiques de ces maladies ainsi que dans le développement d'approches thérapeutiques.

Ici seront présentés quelques exemples marquants d'associations entre virome et pathologies humaines.

## A. Malnutrition

En 2015, une étude a évalué l'association entre le virome à ADN intestinal et l'état nutritionnel à partir d'échantillons de selles prélevés longitudinalement chez des jumeaux au Malawi, pendant leurs 30 premiers mois de vie [184]. Deux populations sont étudiées, l'une composée de 8 paires de jumeaux en bonne santé, l'autre composée de 12 paires de jumeaux discordantes : un en bonne santé et l'autre atteint de malnutrition sévère (marasme ou kwashiorkor). On retrouve une diversité- $\beta$  entre les jumeaux en bonne santé supérieure à celle des jumeaux discordants, ce qui signifie que ces derniers parviennent moins bien à individualiser leur virome intestinal en le diversifiant. Ce phénomène persiste malgré une renutrition thérapeutique à base d'arachides. La comparaison des séquences entre les jumeaux a également mis en évidence 125 contigs viraux discriminant le statut nutritionnel. Les plus significatifs d'entre eux appartiennent principalement aux *Anelloviridae* et *Circoviridae* [Fig. 24].



**Figure 24 : Contigs du virome intestinal associés à la malnutrition aigüe sévère** [184]

Les 16 contigs viraux qui discriminent le mieux l'état nutritionnel d'une paire discordante de jumeaux (en bonne santé ou en malnutrition sévère de type marasme ou kwashiorkor).

En ordonnée les contigs, en abscisse les échantillons des paires de jumeaux. RPKM (Reads Per Kilobase per Million mapped reads) : Elle correspond au nombre de séquences associées à une famille virale par millier de paires de base de contigs par million de séquences brutes par échantillon.

## **B. Maladies métaboliques**

### **1. Obésité et syndrome métabolique**

Une diminution globale de la diversité du virome intestinal est observé chez les patients obèses adultes [185]. Cependant, le niveau de certains bactériophages est augmenté, notamment ceux des genres bactériens *Escherichia*, *Geobacillus* et *Lactobacillus* [185].

À l'inverse, chez des enfants âgés de 7 à 10 ans une étude de moindre envergure au Mexique a montré une diversité du virome plus élevée chez les enfants obèses et encore plus pour ceux obèses et atteint d'un syndrome métabolique [186].

### **2. Hépatopathies**

Une réduction de la diversité du virome intestinal a été observé chez les patients atteints de stéatose hépatique non-alcoolique sévère ainsi que ceux atteints de fibrose. Cette réduction de diversité était accompagnée d'une proportion plus faible de bactériophages (dont notamment les phages de *Lactococcus* et *Leuconostoc*) parmi l'ensemble des virus à ADN et ARN chez ces patients [187].

À l'inverse, l'hépatopathie alcoolique était associée à une diversité du virome accrue principalement en lien avec une augmentation des phages d'*Enterobacterales*, d'*Enterococcus* et des virus eucaryotes dont *Parvoviridae* et *Orthoherpesviridae* [188]. L'abondance relative de ces derniers ainsi que celle des phages de *Staphylococcus* étaient associées à la sévérité de la maladie.

### **3. Diabète de type 2 (DT2)**

De la même façon qu'avec le microbiote bactérien [189], on observe un virome particulier chez les patients atteints de DT2. Une étude a retrouvé une abondance relative en bactériophages plus importante chez ces patients que dans le groupe en bonne santé et ces résultats avaient été validés sur une cohorte de contrôle [190]. Plusieurs OTUs (Operational Taxonomic Unit) de bactériophage étaient significativement plus abondants chez les patients atteints de DT2 et étaient attribués aux *Enterobacteriaceae*, *Lactobacillus*, *Pseudomonas*, et *Staphylococcus* [190,191].

## C. Autoimmunité

### 1. Diabète de type 1 (DT1)

Chez les enfants, le développement de l'autoimmunité du DT1 était associé à une diversité réduite du virome intestinal, notamment des bactériophages associés aux genres *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Roseburia* et *Veillonella* ainsi qu'une augmentation des *Circoviridae* [192,193]. Un suivi longitudinal chez cette population a également retrouvé cette association avec la présence dans le virome intestinal pendant les premiers mois de vie d'Adenovirus C, ainsi que la persistance prolongée d'*Enterovirus B* mais pas des infections courtes à *Enterovirus B* [194], ce qui est cohérent avec l'hypothèse de pathogenèse entérovirale du DT1 chez certains patients.

Une autre analyse du virome, reprenant des données issues d'études longitudinales d'une cohorte d'enfants dont certains ont développé une auto-immunité ou la maladie, suggère un lien avec *Escherichia coli* et ses bactériophages [195]. Elle constate un pic de *E. coli* puis de ses phages qui précèdent la séroconversion ou le développement du DT1 chez ces enfants et fait le lien avec la capacité de cette bactérie à produire des protéines amyloïdes pour son biofilm similaire aux dépôts pancréatiques amyloïdes pouvant être observé dans cette maladie, en suggérant la libération massive de ces protéines à la suite de l'induction des phages [195].

Chez les femmes enceintes une abondance plus élevée de *Picobirnaviridae* et de *Virgaviridae* (virus de plante) était observée dans les selles de celles atteintes du DT1 [196].

### 2. Sclérose en plaques (SEP)

Les liens entre microbiote intestinal et pathologies autoimmunes, dont la SEP, sont de plus en plus établis. Cependant une étude cas-contrôle au Japon n'a pas mis en évidence de différence significative de virome entre les patients atteints de SEP et le groupe sain [197].

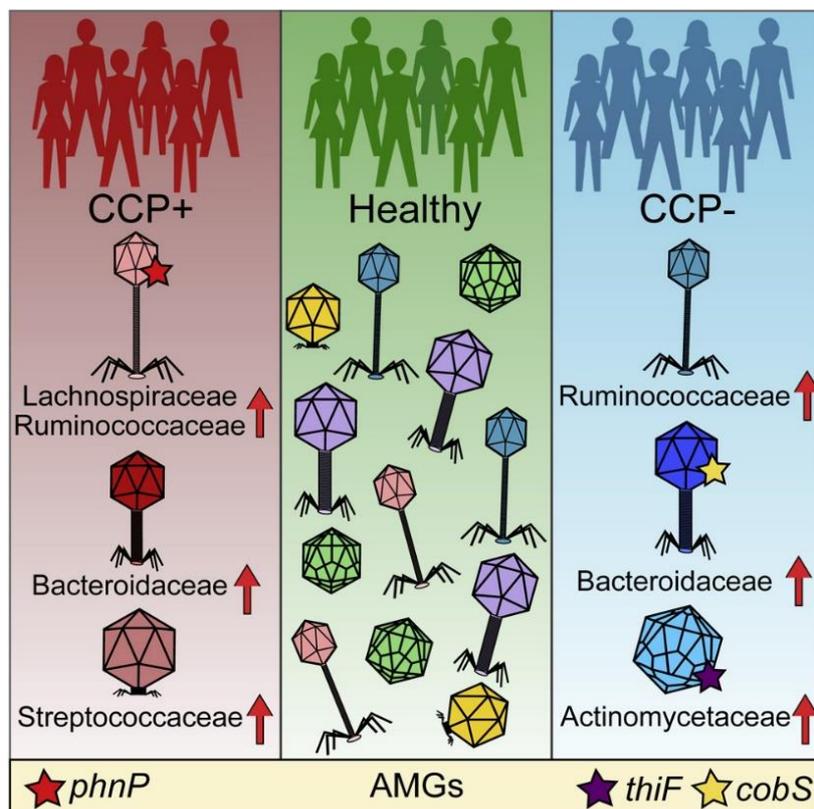
Deux nouveaux virus de la famille *Genomoviridae* et leur génome entier ont été mis en évidence sur sérum et prélèvement cérébral de patients atteints de SEP [198]. La signification de ces résultats reste à établir.

### 3. Polyarthrite rhumatoïde (PR)

Une étude s'est intéressée à la PR en analysant le virome intestinal de trois populations : un groupe contrôle et deux groupes à risque de développer la maladie par un lien de parenté au premier degré avec des patients atteints de PR avec une

sérologie anti-CCP positive ou négative (anticorps anti-Peptides Cycliques Citrullinés) [199]. Elle retrouve des niveaux de diversité bactérienne et virale semblables mais une composition en bactériophages différente dans les trois groupes et suggère un lien entre le type d'autoimmunité développée et les gènes métaboliques présents dans les génomes de bactériophages [Fig. 25].

Dans une étude cas-contrôle au Japon, une réduction des *Crassvirales* a été observée chez les patients atteints de PR [197].



**Figure 25 : Différences d'abondance parmi des bactériophages du virome intestinal selon le type de prédisposition à la polyarthrite rhumatoïde** [199]

Les bactériophages sont classés selon la famille de l'hôte bactérien qui leur est attribué.

AMG (Auxiliary Metabolic Genes) : gènes codant pour des enzymes de bactériophages. *phnP* : phosphonate phosphodiesterase ; *thiF* : thiazole synthase ; *cobS* : cobalamine synthase

CCP : anticorps anti-Peptides Cycliques Citrullinés

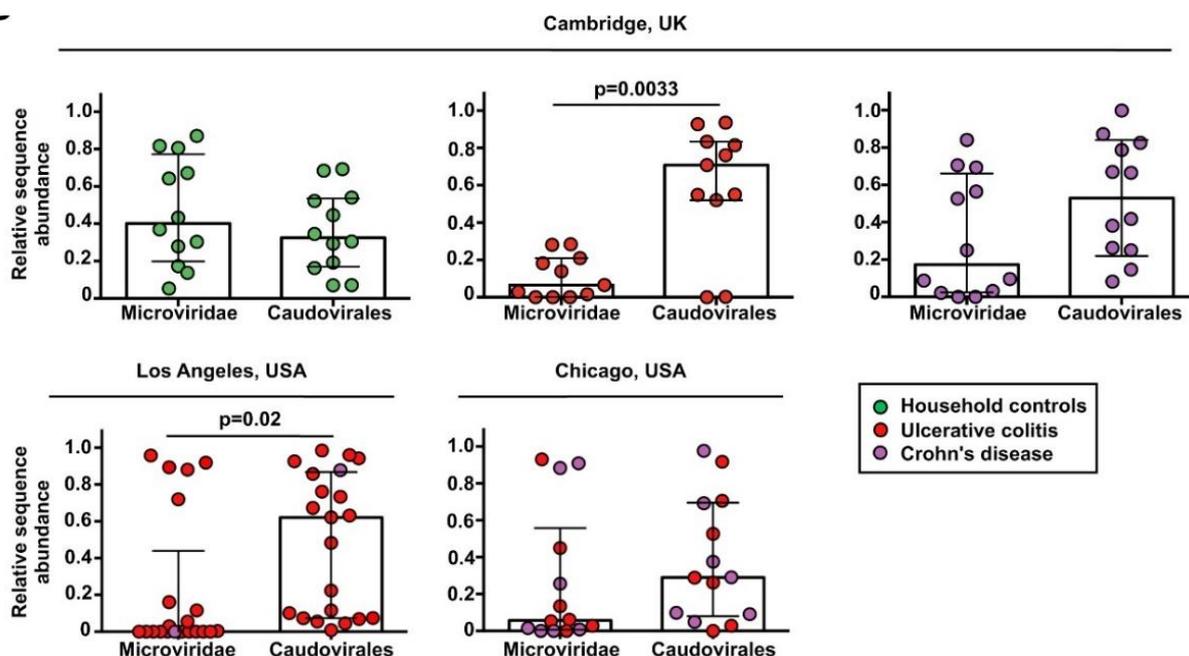
#### 4. Lupus Erythémateux Disséminé (LED)

Une étude comparant des patients chinois atteints de LED et des individus en bonne santé a observé une diversité significativement plus faible chez les premiers. Plusieurs centaines OTUs de bactériophages d'abondances significativement différentes chez ces patients (177 d'abondance augmentée et 231 diminuée) ont été mis en évidence. Ceux augmentés incluaient des phages associés aux genres bactériens *Bacteroides*, *Parabacteroides* et *Ruminococcus*, tandis que ceux qui étaient diminués étaient notamment associés à *Prevotella* et *Lachnospira* [200].

Dans une étude cas-contrôle au Japon, une réduction des *Crassvirales*, siphovirus et podovirus a été observée chez les patients atteints de LED [197].

## 5. Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) : Maladie de Crohn (MC) et RectoColite Hémorragique (RCH)

Alors qu'une diversité bactérienne plus faible est observée chez les patients atteints de MICI (MC et RCH), on retrouve chez eux une expansion significative des *Caudoviricetes* (classiquement des virus tempérés) et une diminution des *Microviridae* (virus lytiques) par comparaison à des proches en bonne santé issus du même foyer [Fig. 26] [201-203]. De plus, des profils distincts étaient observés entre les patients MC et RCH dans une analyse multivariée prenant en compte les principaux facteurs de confusion, y compris le traitement instauré. Par conséquent, ces résultats font suspecter un lien entre le virome, la dysbiose bactérienne et le développement de ces pathologies [201].



**Figure 26 : Différences d'abondance relative parmi des bactériophages du virome intestinal selon la maladie inflammatoire chronique de l'intestin du patient [201]**

Les résultats de trois cohortes indépendantes sont présentés (Cambridge, Los Angeles et Chicago). Les individus en bonne santé et les patients atteints de rectocolite hémorragique ou de maladie de Crohn sont représentés respectivement en vert, rouge et violet.

Un suivi des patients atteints de MC à différents stades de la maladie a montré également une augmentation de la diversité moyenne du virome intestinal de ces patients par comparaison au groupe contrôle. En outre, un pic de diversité était d'abord observé à l'apparition des premiers symptômes suivi d'une décroissance de celle-ci, mais qui restait supérieure à celle du groupe contrôle [204].

Une autre étude, en Italie, s'est intéressée aux virus eucaryotes par RNA-seq sur biopsie de muqueuse intestinale chez des patients nouvellement diagnostiqués avec une MC ou RCH et sans traitement [145]. Une composition du virome eucaryote différente était observée entre les trois groupes MC, RCH et contrôle. Curieusement, un niveau d'expression plus important de *Hepadnaviridae* (virus de l'hépatite B) était observé chez les patients RCH, tandis que c'était le cas pour *Hepeviridae* (virus de l'hépatite E) chez les patients MC. De plus les niveaux de certaines familles de virus de plantes et d'insectes (*Virgaviridae*, *Tymoviridae*, *Polydnaviriformidae*) étaient différents entre ces trois groupes [145].

Sur biopsie chez des patients RCH des altérations du virome des muqueuses étaient corrélés avec l'inflammation intestinale, et une augmentation de l'abondance de bactériophages des genres bactériens *Escherichia* et *Enterobacter* était également constatée [205].

Peu de travaux sont réalisés sur le lien entre pathologies autoimmunes et le virome si on exclut le virome intestinal. Une étude de petite envergure, à partir de données publiques issues de RNA-seq sur sang total de patients atteints de MC traités ou non et de volontaires sains, n'a pas retrouvé de différence significative [206].

## **6. Maladie cœliaque**

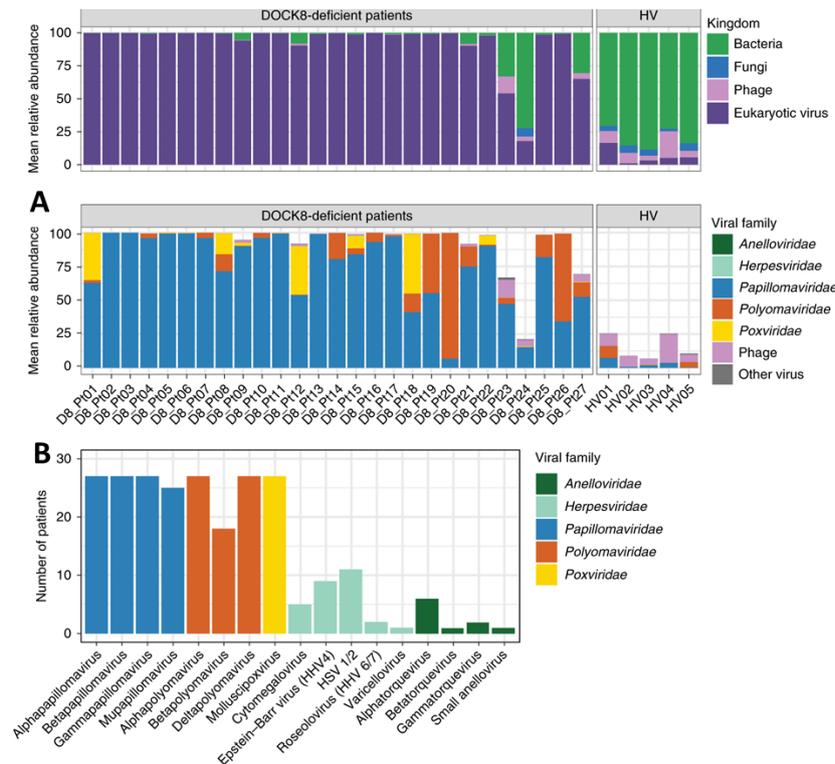
Le suivi longitudinal d'enfants génétiquement prédisposés à la maladie coeliaque (HLA DQ2 et/ou DQ8) a montré que le développement de cette autoimmunité, déclenchée par un antigène alimentaire, était non seulement significativement associé à la quantité de gluten consommé mais également au nombre cumulé de détection d'*Enterovirus* dans les selles. Celui-ci n'était pas significatif pour les autres virus eucaryotes entériques [207].

# D. Immunodépression

## 1. Déficit immunitaire combiné par déficit en DOCK8

Cette maladie, extrêmement rare, est due à des mutations ou délétions homozygotes ou hétérozygotes composites du gène *DOCK8* entraînant un déficit de la protéine du même nom, une baisse du taux de lymphocytes T et B, une élévation des IgE circulantes ainsi qu'une hyperéosinophilie modérée. Elle se manifeste notamment par de nombreuses infections dès l'enfance, en particulier fongiques et virales au niveau cutané [208].

Par comparaison avec le microbiote cutané sain dominé par les bactéries et leurs bactériophages, le microbiote cutané de ces patients est dominé par des virus eucaryotes, en particulier des familles *Papillomaviridae*, *Polyomaviridae*, *Poxviridae*, *Orthoherpesviridae* et *Anelloviridae* [Fig. 27]. Alors que chez ces mêmes patients, cette inversion n'était pas observée sur les prélèvements oropharyngés et de selles. Quelques patients avaient fait l'objet d'un suivi longitudinal qui retrouvaient une relative stabilité, avec des différences interindividuelles significativement plus importantes que celles intraindividuelles à travers le temps [209].



**Figure 27 : Différences d'abondance relative et de taux de positivité des virus humains à ADN du virome cutané des patients atteints d'un déficit en DOCK8 [209]**

- (A) Abondances relatives des différents microorganismes et familles virales. D8 : patients atteints d'un déficit en DOCK8 ; HV (Healthy Volunteers) : individus en bonne santé.
- (B) Nombre de patients positifs à ces virus parmi 27 patients atteints d'un déficit en DOCK8.

## 2. VIH/SIDA

En Ouganda, une étude s'est intéressée au virome intestinal à partir de selles de patients vivant avec le VIH, traité avec des antirétroviraux ou non, en comparaison avec des volontaires sains [210]. Plusieurs autres facteurs ont été étudiés, notamment le microbiote bactérien, la charge virale VIH et le taux lymphocytes T CD4. Bien qu'une corrélation inverse significative entre le taux de CD4 et une augmentation des *Enterobacterales* soit constatée, il n'y avait pas de différence significative de diversité ou de composition des bactériophages entre les trois groupes ou en fonction du taux de CD4. Concernant les virus eucaryotes le même constat était fait sauf qu'une augmentation significative limitée aux *Adenoviridae* et *Anelloviridae* était observée chez ceux avec un taux de CD4 inférieur à 200/ $\mu$ L, suggérant un lien avec le niveau d'immunité mais pas avec le traitement antirétroviral. Les auteurs proposent également un lien entre l'expansion des *Enterobacterales* et *Adenoviridae* avec des entéropathies inflammatoires pouvant être observée chez les personnes vivant avec le VIH [210].

Une autre étude s'est intéressée au virome séminal de ces patients. Des *Anelloviridae*, *Papillomaviridae* et *Cytomegalovirus* étaient détectés plus fréquemment de façon significative chez les patients avec une virémie (VIH) détectable. Des différences non significatives étaient également observées en fonction du taux de CD4 et du statut traité par antirétroviraux ou non [211].

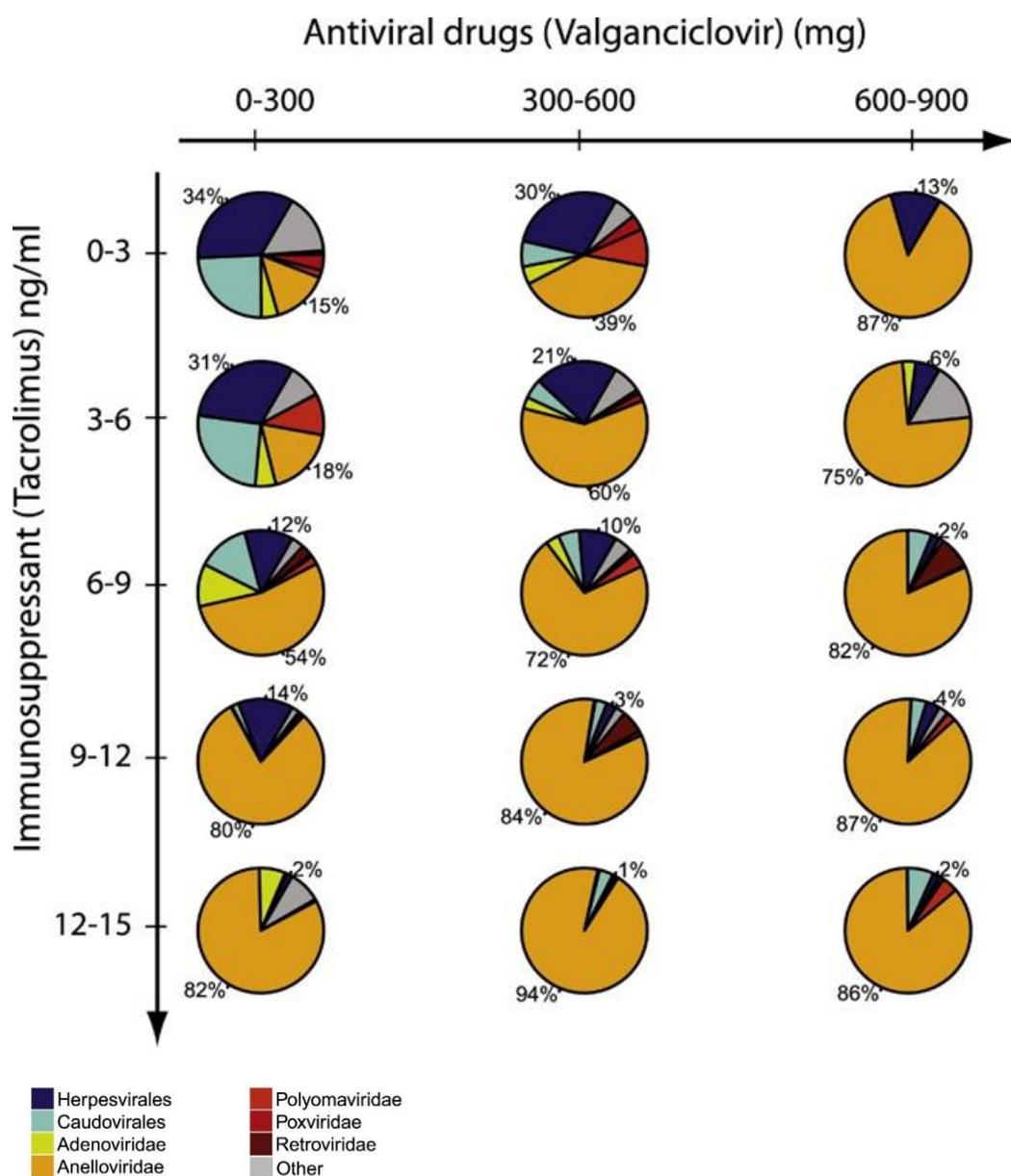
## 3. Immunosuppression

Parmi les patients atteints de MICI symptomatiquement récente, une augmentation des *Caudoviricetes* et *Anelloviridae* était observée dans leur virome intestinal pour ceux traités par immunosuppresseurs [212].

## 4. Transplantés d'organes solides (TOS)

En 2013, une étude a réalisé un suivi longitudinal post-transplantation cardiaque (65 patients dont 24 enfants) ou pulmonaire (31 patients) du virome à ADN extracellulaire sur plasma [213]. Après le traitement des données, plus de 70% des séquences étaient d'origine virales dont 68% de *Anelloviridae* (dont 97% de *Alphatorquevirus*), 13% de *Orthoherpesviridae* et 5% de *Polyomaviridae* et *Caudoviricetes*. Le reste des séquences étaient principalement d'origine bactérienne. Des posologies élevées de prednisone et de valganciclovir n'entraînaient pas de différence significative sur le contingent bactérien mais étaient associées à une augmentation de la part des *Anelloviridae*. Ceci était également le cas avec des

posologies élevées de valganciclovir et des concentrations importantes de tacrolémie. En effet à posologie et tacrolémie faibles le virome était majoritairement constitué de *Caudoviricetes* et *Orthoherpesviridae*, alors que l'augmentation des posologies de valganciclovir et/ou des tacrolémies étaient associées à une augmentation de l'abondance relative en *Anelloviridae* pouvant atteindre plus de 90% [Fig. 28]. De plus, pour ce dernier des virémies significativement et quasi-systématiquement plus faibles étaient observées chez les patients en rejet de greffon, y compris à traitement immunosuppresseur équivalent. Enfin, il est à noter que cette étude ne pouvait pas détecter et ne prend pas en compte l'impact des virus à ARN, notamment *Pegivirus*.



**Figure 28 : Impact du tacrolimus et du valganciclovir sur le virome sanguin à ADN chez des patients transplantés d'organes solides [213]**

Une autre étude s'est intéressée aux transplantés de poumons à partir de lavage broncho-alvéolaire par comparaison à des volontaires sains et des personnes vivant à le VIH non traitées par antirétroviraux [214]. Les prélèvements étaient réalisés lors de bronchoscopie de routine de surveillance au cours de la première année de transplantation ou à visée de recherche clinique chez les deux autres groupes (avec l'accord de leur comité d'éthique). Une diversité ainsi qu'une quantité bien plus importante d'*Anelloviridae* était observée chez les patients transplantés. Ce résultat a été également observé sur prélèvement oropharyngé. Ici également, ceci concernait quasi exclusivement les *Alphatorquevirus*. Il est à noter que cette étude datant de 2015, elle n'a pas pu identifier *Redondoviridae*.

## 5. Greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

Le plasma de 40 patients prélevés à un mois d'une allogreffe de CSH a été utilisé pour étude du virome plasmatique ADN et ARN [215]. *Polyomaviridae*, *Anelloviridae* (principalement *Alphatorquevirus*), *Orthoherpesviridae*, *Pegivirus* et *Papillomaviridae* étaient détectés respectivement chez 50, 40, 35, 35 et 28 % des patients. Les auteurs s'étaient ensuite intéressés de plus près à *Pegivirus*, et avait mis en évidence une persistance de ce virus pendant au moins un an post-greffe chez environ 40% des patients, à virémie moyenne d'environ 5 log<sub>10</sub> copies/mL de plasma sans différence significative dans la survenue de complications.

Une étude longitudinale du virome intestinal a été réalisée avec des prélèvements avant la greffe et jusqu'à cinq semaines post-greffe de CSH [216]. Les virus eucaryotes étaient en augmentation après la greffe. De plus, il était observé chez les patients ayant développé une maladie greffon contre hôte entérique une augmentation de la fréquence de détection et de la quantité de séquences des *Anelloviridae*, *Orthoherpesviridae*, *Polyomaviridae* et *Papillomaviridae*, ainsi qu'une réduction de richesse des bactériophages. Cette dernière observation est probablement à modérer, du fait d'une décontamination digestive par antibiotiques *per os* qui avait été administrée systématiquement avant la greffe. Enfin, la détection de *Picobirnaviridae* en pré-greffe était, dans ce modèle, un marqueur prédictif de maladie greffe contre hôte entérique sévère et était corrélée avec les taux d'alpha-1-antitrypsine et calprotectine fécaux (deux marqueurs de sévérité).

## **E. Maladies cardiovasculaires**

### **1. Hypertension artérielle (HTA)**

Une première étude s'était intéressée au microbiote bactérien intestinal en comparant des patients non traités en HTA, pré-HTA et des volontaires sains, et avait mis en évidence un lien entre HTA/pré-HTA et une augmentation de la part de *Prevotella* et *Klebsiella*, avec confirmation par expérimentation sur modèle murin [217]. Les données générées ont été reprises afin d'étudier le virome intestinal à ADN chez ces patients [218]. La diversité virale était similaire entre les trois groupes. Cependant, les auteurs sont parvenus à construire un modèle basé sur 32 espèces virales (principalement des bactériophages), offrant une meilleure distinction entre le groupe sain et les deux autres groupes que le modèle bactérien.

### **2. Coronaropathies**

Des études suggèrent un lien entre ces pathologies, souvent associées à l'athérosclérose, et le microbiote intestinal, notamment bactérien [219]. Une étude se consacrant au virome a également mis en évidence un lien en isolant 14 espèces virales appartenant à la famille *Microviridae* permettant de discriminer ces patients du groupe contrôle [220].

### **3. Endocardite**

Deux facteurs de virulence portés par le bactériophage SM1 sur les gènes *pbIA* et *pbIB* et associés aux endocardites infectieuses à *Streptococcus mitis* ont été mis dans les viromes oropharyngés et salivaires de volontaires sains pour la première fois [221]. Le suivi de certains de ces patients a également montré une persistance de ce phage. D'autres travaux, réalisés cette fois chez des patients atteints de ce type d'endocardite, sont nécessaires afin d'en faire un lien avec le portage de ce phage.

## F. Autres situations pathologiques

### 1. Mucoviscidose

Le microbiote respiratoire bactérien et fongique constitue une entité à part entière chez ces patients par comparaison au reste de la population [222]. Il est caractérisé par une colonisation persistante dans le temps de certains microorganismes. Celle-ci peut s'expliquer par les mécanismes physiopathologiques de la maladie ainsi qu'une pression des antibiotiques très fréquemment administrés chez ces patients.

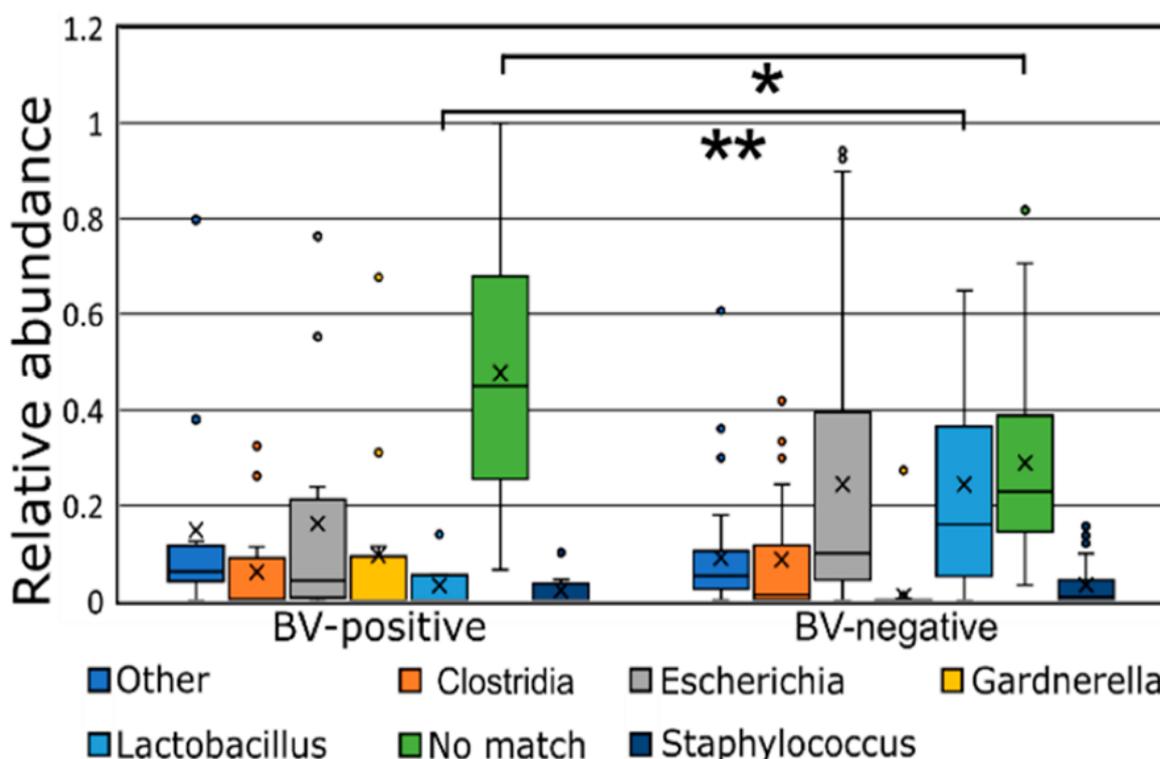
La première étude s'intéressant au lien entre le virome et la mucoviscidose, a comparé des prélèvements d'expectorations de malades et de volontaires sains [168]. La diversité du virome de ces prélèvements était faible mais comparable entre les deux groupes. Cependant, il était observé d'importantes différences entre les viromes des volontaires sains, pouvant refléter une individualisation de ceux-ci, alors que les viromes des patients atteints de mucoviscidose était très similaires. Les auteurs suggèrent que ce phénomène était à mettre en relation avec la présence de microorganismes inhalés dans l'arbre respiratoire chez les personnes en bonne santé et pas chez les patients atteints de mucoviscidose. Chez ces derniers, une grande partie des bactériophages étaient inconnus, et ceux associés à des bactéries l'étaient avec des bactéries connues pour coloniser les muqueuses respiratoires de ces patients, comme *Staphylococcus*. Chez ces patients, une grande partie des virus eucaryotes identifiés étaient de la famille *Orthoherpesviridae*.

Une autre étude, sur le virome intestinal d'enfants atteints de mucoviscidose associée à une insuffisance pancréatique exocrine, n'a pas retrouvé de différence de diversité, par comparaison avec un groupe en bonne santé [223]. Mais les viromes des deux groupes étaient significativement différents, avec notamment une baisse de certains bactériophages dont des *Gokushovirinae* (famille *Microviridae*), des myovirus (*Caudoviricetes*) et des bactériophages de *Faecalibacterium*.

## 2. Vaginose bactérienne

La vaginose bactérienne est une dysbiose du microbiote vaginal se traduisant généralement par une baisse des *Lactobacillus* et une augmentation des bactéries anaérobies facultatives telles que *Gardnerella*, évaluée par le score de Nugent.

Des variations concordantes du virome ont été observées, sur les bactériophages avec notamment une diminution significative de ceux associés à *Lactobacillus* [Fig. 29]. Des différences significatives étaient également observées entre ces deux groupes sur leurs virus eucaryotes, notamment des familles *Orthoherpesviridae* et *Papillomaviridae*. Les auteurs suggèrent que ces différences de virus eucaryotes étaient probablement à mettre en lien avec les facteurs environnementaux associés à la vaginose comme le pH [182].



**Figure 29 : Abondance relative des bactériophages, classés selon leur hôte associé, en fonction de la présence ou non d'une vaginose bactérienne [182]**

Une différence significative est observée entre les patientes atteintes ou non de vaginose pour les bactériophages de *Lactobacillus* et ceux sans hôte bactérien attribué. \* :  $p < 0.05$  ; \*\* :  $p < 10^{-3}$

### 3. Parodontite

Un petit groupe de bactéries, identifiées dans les lésions parodontales sévères et actives sont traditionnellement associées aux maladies parodontales [224] : *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra* et *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

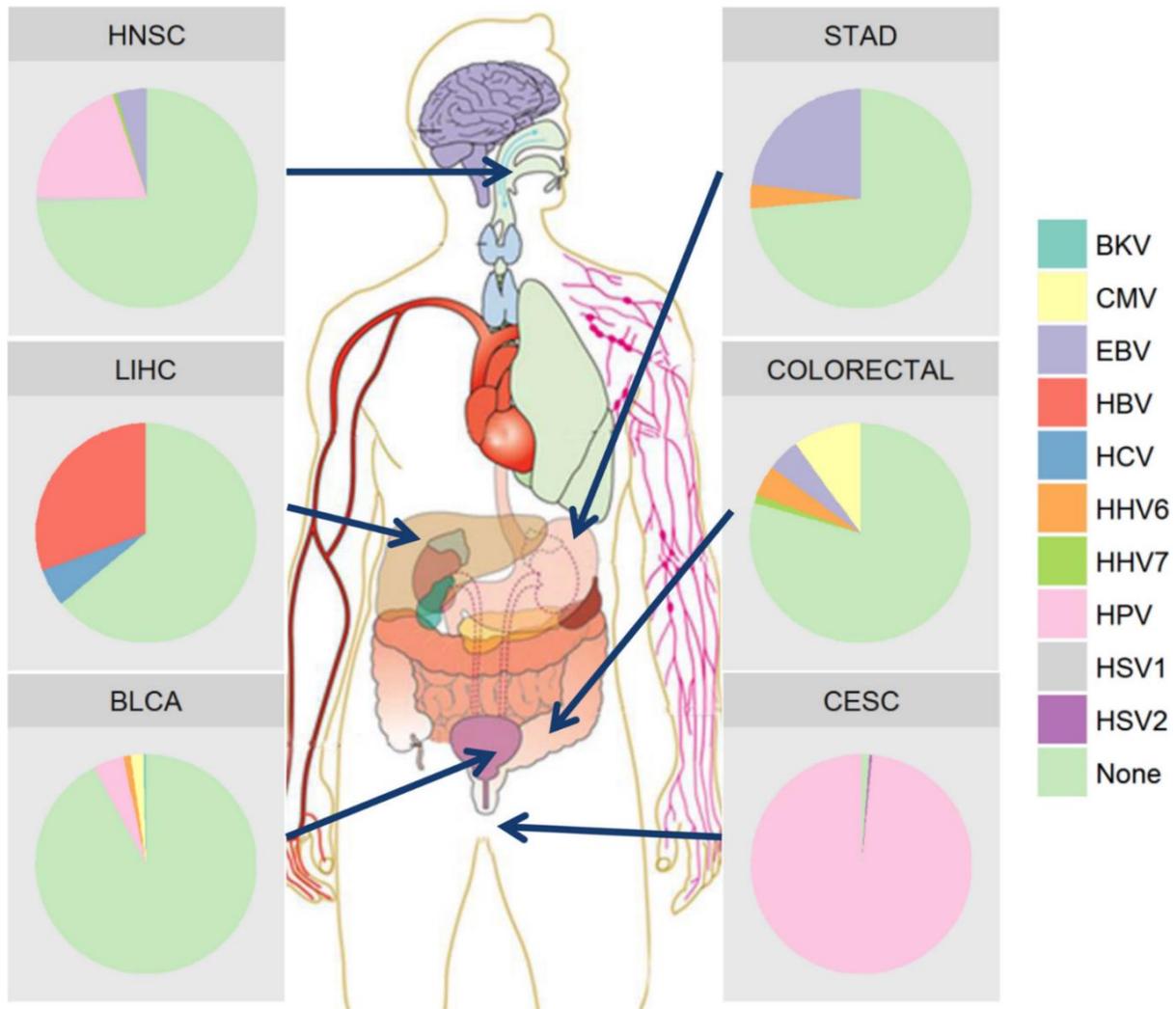
Cependant une étude comparant les microbiotes viraux et bactériens de patients atteints de parodontite ou de volontaires sains, n'a pas mis en évidence de différence au niveau bactérien mais cela était le cas pour les virus, notamment avec une augmentation des bactériophages lytiques chez les malades [160].

En 2019, dans l'article princeps de découverte des *Redondoviridae*, un lien avec cette pathologie et cette famille virale était évoqué [33]. Cependant cette association est désormais remise en question, ces virus étant considérés par certains comme commensaux des viromes oraux et respiratoires. De plus, le rôle d'hôte des cellules humaines pour ces virus est également controversé.

### 4. Cancer colorectal (CCR)

Chez les patients atteints de CCR, une diversité plus importante du microbiote intestinal était observée [225]. Elle s'accompagnait de l'augmentation de certains virus, principalement des bactériophages mais également de virus eucaryotes tels que *Circovirus* et le cytomégalovirus. Les augmentations les plus importantes étaient observées pour Inovirus (*Inoviridae*) et plus curieusement *Orthobunyavirus*. Les virus de ce dernier genre sont impliqués généralement dans des arboviroses humaines. Les auteurs émettaient l'hypothèse, non prouvée, d'une intégration dans le génome cellulaire associé à un effet carcinogène responsables de certains CCR. D'autres virus identifiés étaient associés à une survie moindre chez ces patients.

Une étude s'est intéressée aux potentielles associations oncogéniques entre les virus des cellules humaines et différents types de cancers [120], dont le CCR, en récupérant les données de séquençages ADN et ARN de plus de 3000 tumeurs dans la base de données TCGA (The Cancer Genome Atlas) [119]. Sans surprise, le papillomavirus était détecté dans plus de 98% des cancers cervicaux (dont 89% de type 16 et 18) et 20% des cancers de la tête et du cou, les virus de l'hépatite B et C étaient respectivement détectés dans 31 et 5,6% des cancers du foie. Des virus étaient également détectés dans d'autres cancers [Fig. 30], dont le CCR avec 20% de détection de virus de la famille des *Orthoherpesviridae* (cytomégalovirus, Epstein-Barr virus, HHV-6 et HHV-7).



**Figure 30 : Fréquence de détection de virus humains dans certaines tumeurs cancéreuses**

[120]

HNSC : cancer tête et cou ; STAD : cancer gastrique ; LIHC : cancer du foie ; BLCA : cancer de la vessie ; CESC : cancer cervical

## 5. Diarrhée aigue

En 2012, au Burkina Faso, une étude s'est intéressée au virome intestinal eucaryote des enfants atteints de diarrhées aiguës. De nombreux virus avaient été identifiés dont, par ordre de prévalence décroissante, des anellovirus, dependovirus (adeno-associated virus), sapovirus et entérovirus [226]. Cette étude avait également permis la découverte d'un nouveau genre de *Parvoviridae*, dénommé BuFavirus.

Dès le premier jour des symptômes du choléra, une abondance presque 90 fois supérieure de bactériophage est observée dont des vibriophages [227]. Il reste à établir si cette abondance explosive de vibriophages facilite la guérison ou si la lyse massive de *V.cholerae* qu'elle entraîne accentue la symptomatologie par libération des toxines cholériques.

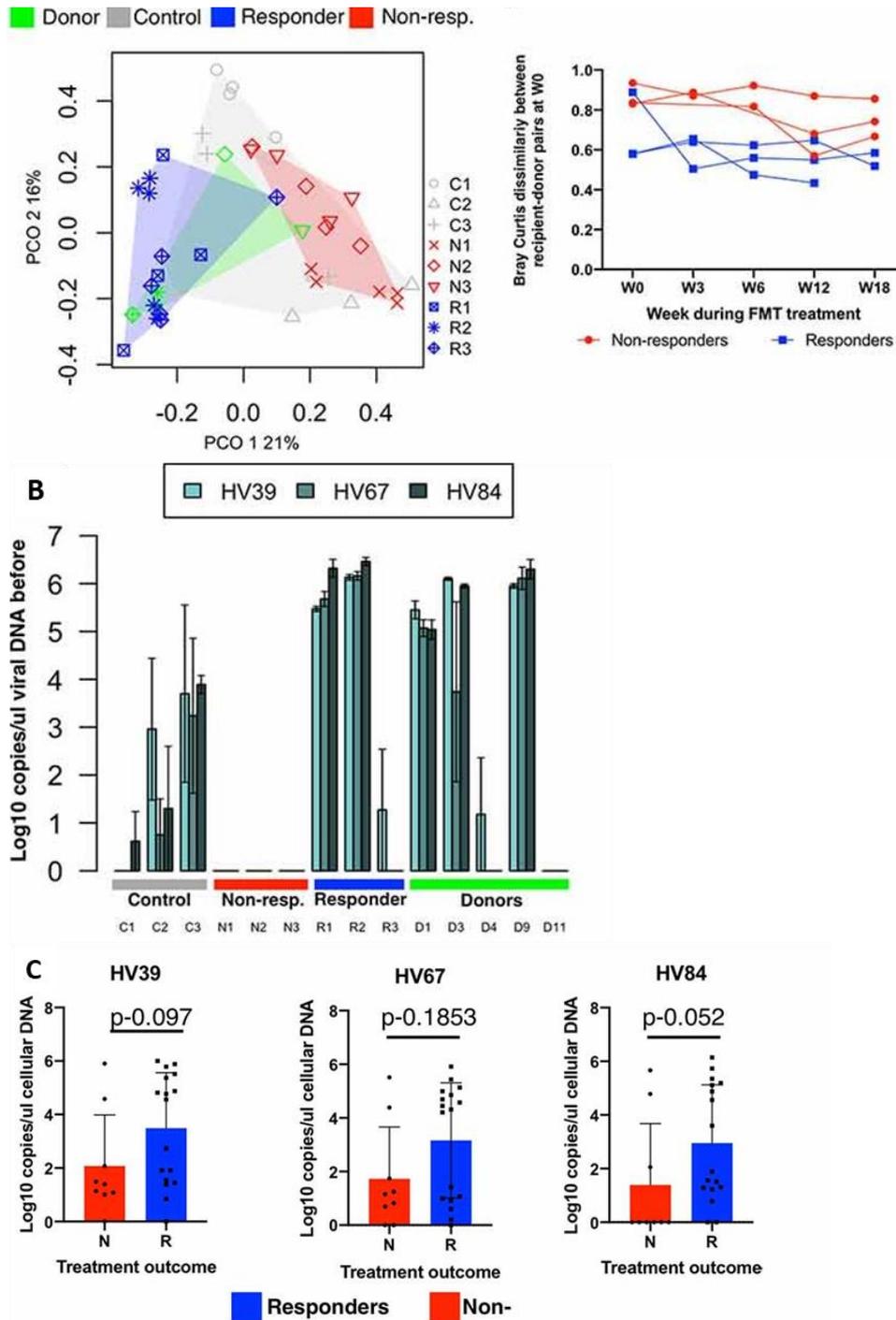
## 6. Transplantation de microbiote fécal (TMF)

La TMF a fait ses preuves à titre thérapeutique dans quelques indications, notamment les infections récidivantes à *Clostridium difficile* (ICD). La restauration d'une flore bactérienne anaérobie apparaît comme l'objectif principal [228] mais il n'est pas improbable que la composition du virome intestinal du donneur soit également un facteur de réussite du traitement. Si cette hypothèse était confirmée, on pourrait imaginer dans un futur proche une sélection des donneurs en fonction de leur microbiote intestinal dont leur virome, de l'indication retenue et du patient concerné.

Les patients atteints d'ICD ont montré une diversité plus faible et une abondance plus importante de *Caudoviricetes* par comparaison aux personnes en bonne santé vivant dans le même foyer [229]. Les bactériophages augmentés étaient associés aux bactéries des *phyla Pseudomonata* (protéobactéries) et *Actinomycetota*. Lors des succès thérapeutiques suite à une TMF, une colonisation par la flore bactérienne et par les *Caudoviricetes* était observée. Alors qu'un traitement par vancomycine, ne modifiait significativement que le microbiote bactérien.

Ce transfert de bactériophage a été également étudié dans des TMF pour des patients pédiatriques atteints de RCH [230]. Il apparaissait que les virus transmis étaient des bactériophages tempérés. Les siphovirus (*Caudoviricetes*) étaient ceux pour lesquels l'implantation était la plus efficace.

Le succès de la TMF dans l'indication du syndrome métabolique est mitigé et difficile à prédire [231]. Un suivi longitudinal avant et pendant 18 semaines après une TMF chez ces patients a montré que ceux présentant la meilleure amélioration clinique était également ceux pour lesquels le virome intestinal se rapprochait le plus de celui du donneur [Fig. 31A] [231]. Trois bactériophages inconnus étaient ensuite reconnus comme étant associés à une réponse au traitement lorsqu'ils étaient présents chez le donneur et implantés chez le patient [Fig. 31B]. Ces derniers résultats étaient également observés sur une cohorte de validation sans atteindre le seuil de significativité [Fig. 31C].



**Figure 31 : Virome intestinal en fonction de la réponse clinique dans les suites d'une transplantation de microbiote fécal pour le traitement du syndrome métabolique. [231]**

HV : Homologous Virus, séquences appartenant à une probable même espèce de phage, non identifiée.

Les résultats des donneurs, des bons répondeurs et des mauvais répondeurs à la transplantation de microbiote fécal sont représentés respectivement en vert, bleu et rouge.

- (A) Analyse en composante principale (à gauche) et évolution de la diversité-bêta entre donneur et receveur dans les semaines suivant la transplantation (à droite). La différence de Bray-Curtis est maximale à 1 et minimale à 0.
- (B) Quantification des HV par qPCR spécifique sur la cohorte initiale.
- (C) Quantification des HV par qPCR spécifique sur la cohorte de confirmation.

# VI. Conclusion et perspectives

## A. Conclusion

Ce travail a permis de passer en revue les notions essentielles à la compréhension des études portant sur le virome humain et de dresser un aperçu des connaissances actuelles à ce sujet :

- Historique et actualisation des définitions des virus *sensu stricto* ainsi que leur place dans le monde du vivant.
- Définition de la notion de virome humain et des interactions avec ses cellules hôtes.
- Panorama des différents microorganismes qui composent le microbiote humain ainsi que les familles virales qui leurs sont associées.
- Présentation des différentes étapes permettant l'étude du virome humain par métagénomique :
  - o Production des données de séquençage : étapes allant du prélèvement, à l'enrichissement des particules virales, jusqu'au séquençage des acides nucléiques.
  - o Analyse bioinformatique : outils informatiques conçus pour répondre à des questions biologiques spécifiques à partir des données brutes de séquençage.
- Description des principaux viromes anatomiques des individus en bonne santé ainsi que certains facteurs physiologiques et environnementaux pouvant les impacter.
- Examen de certaines perturbations du virome observées dans des contextes pathologiques types.

## B. Perspectives

Dans la suite de cette revue de littérature, des travaux sont prévus sur la métagénomique virale et l'analyse du virome

### Projet PAROVIR : Analyse métagénomique du virome sous-gingival dans la parodontite

Ce projet sera réalisé en collaboration avec le service d'Odontologie du CHU de Lille, et bénéficiera du soutien financier du CHU de Lille

La parodontite est une maladie inflammatoire chronique d'origine infectieuse qui affecte les tissus de soutien autour des dents et conduit à la perte des dents en l'absence de traitement. Le facteur déclencheur de la parodontite est la dysbiose du microbiote oral qui conduit à une réponse immunitaire dérégulée de l'hôte. Un petit groupe de bactéries, identifiées dans les lésions parodontales sévères et actives sont traditionnellement associées aux maladies parodontales mais des études récentes basées sur le séquençage à haut débit ont révélé de nouvelles signatures microbiennes plus diversifiées associées aux parodontites. Bien que les virus soient également présents dans la cavité buccale, les connaissances sur leur relation avec les maladies parodontales sont limitées. Même si quelques travaux se sont intéressés au virome oral, il manque des données robustes sur le lien éventuel avec la parodontite. La plupart des études se sont limitées à l'identification, à un temps donné, de quelques virus de la famille *Orthoherpesviridae*. Récemment, une étude utilisant la métagénomique sur des patients de réanimation a rapporté une association entre la parodontite et une nouvelle famille virale, les *Redondoviridae* [33]. Ces résultats suggèrent que des changements au sein du virome oral pourraient avoir un rôle moteur ou de cofacteur dans la pathogénèse des parodontites.

L'objectif de cette étude est donc d'étudier le virome du fluide gingival chez des patients atteints de parodontite en comparant les sites pathologiques et les sites sains, avant et après traitement.

## Projet AMNIOVIR : Métagénomique virale sur liquide amniotique au cours des embryofœtopathies avec suspicion d'infection congénitale

La transmission verticale des virus pendant la grossesse, de la mère infectée à son fœtus, peut avoir des conséquences dévastatrices sur le fœtus en développement. Cette transmission verticale peut être prénatale (avant la naissance) ou périnatale (semaines immédiatement avant ou après la naissance). Les infections fœtales prénatales ou congénitales constituent une cause majeure de morbi-mortalité. La transmission materno-fœtale peut être à l'origine (selon l'agent responsable et la période de contamination) : d'un avortement spontané, d'une embryopathie (malformation congénitale), de pathologies fœtales, d'atteintes du nouveau-né (naissance d'un enfant mort-né ou maladie néonatale clinique), ou avoir des conséquences post-natales différées de quelques mois à quelques années alors que l'infection était inapparente à la naissance.

Il existe une liste classique de pathogènes viraux recherchés dans le cadre de ces situations que sont : le cytomégalovirus, le virus de la rubéole, le parvovirus B19, le virus de la varicelle et du zona, et récemment le virus Zika.

Les circonstances du diagnostic de l'infection fœtale sont variables : diagnostic de l'infection maternelle à l'occasion d'un dépistage systématique ou de signes cliniques maternels, ou observation d'anomalies échographiques. Les techniques diagnostiques de routine, notamment moléculaires peuvent permettre de confirmer une infection congénitale due à ces agents classiques à partir d'un prélèvement de liquide amniotique obtenu par amniocentèse.

Néanmoins, l'implication d'autres virus comme le virus de la chorioméningite lymphocytaire, ou les entérovirus a été rapporté au cours d'infections congénitales.

En pratique clinique, il est fréquent même devant une forte suspicion d'embryofœtopathie d'étiologie infectieuse, de ne détecter aucun des agents classiquement recherchés. La métagénomique pourra permettre de démontrer l'implication éventuelle d'autres virus. Cette approche avait été utilisée pour détecter le virus Zika chez 2 femmes dans un contexte de microcéphalie au Brésil, mais à notre connaissance, aucune étude systématique n'a été rapportée à ce jour.

La métagénomique virale représente donc une solution innovante et intéressante car elle permet l'exploration de tout le spectre des agents viraux. Elle présente

l'avantage d'être un test non biaisé et sans hypothèse, et offre la possibilité de détecter des agents pathogènes inattendus ou même inconnus.

Un travail préliminaire [232] a permis de montrer la performance de cette approche dans la détection de séquences virales dans le liquide amniotique en comparant à la PCR en temps réel.

L'objectif actuel de la suite de ce projet est de rechercher sur une large cohorte avec l'approche métagénomique, des séquences virales non retrouvées ou non recherchées par la PCR en temps réel au cours des embryofœtopathies avec suspicion d'infection virale congénitale.

# VII. Références bibliographiques

1. Simmonds, P., Aiewsakun, P., & Katzourakis, A. (2019). Prisoners of war - host adaptation and its constraints on virus evolution. *Nature reviews. Microbiology*, 17(5), 321–328. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0120-2>
2. Baum, B., & Baum, D. A. (2020). The merger that made us. *BMC biology*, 18(1), 72. <https://doi.org/10.1186/s12915-020-00806-3>
3. Agut H. (2022). Une histoire de la virologie [A history of virology]. *Medecine sciences: M/S*, 38(12), 979–989. <https://doi.org/10.1051/medsci/2022162>
4. Lwoff A. (1957). The concept of virus. *Journal of general microbiology*, 17(2), 239–253. <https://doi.org/10.1099/00221287-17-2-239>
5. Lwoff, A., Anderson, T. F., & Jacob, F. (1959). *Annales de l'Institut Pasteur*, 97, 281–289.
6. Lwoff, A., Horne, R., & Tournier, P. (1962). A system of viruses. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*, 27, 51–55. <https://doi.org/10.1101/sqb.1962.027.001.008>
7. Ghabrial, S. A., Castón, J. R., Jiang, D., Nibert, M. L., & Suzuki, N. (2015). 50-plus years of fungal viruses. *Virology*, 479-480, 356–368. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.034>
8. Blanc-Mathieu, R., Dahle, H., Hofgaard, A., Brandt, D., Ban, H., Kalinowski, J., Ogata, H., & Sandaa, R. A. (2021). A persistent giant algal virus, with a unique morphology, encodes an unprecedented number of genes involved in energy metabolism. *Journal of virology*, 95(8), e02446-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.02446-20>
9. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) <https://ictv.global/about/code>
10. Koonin, E. V., Dolja, V. V., Krupovic, M., & Kuhn, J. H. (2021). Viruses Defined by the Position of the Virosphere within the Replicator Space. *Microbiology and molecular biology reviews: MMBR*, 85(4), e0019320. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00193-20>
11. Koonin, E. V., & Dolja, V. V. (2013). A virocentric perspective on the evolution of life. *Current opinion in virology*, 3(5), 546–557. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2013.06.008>
12. Enard, D., Cai, L., Gwennap, C., & Petrov, D. A. (2016). Viruses are a dominant driver of protein adaptation in mammals. *eLife*, 5, e12469. <https://doi.org/10.7554/eLife.12469>
13. Canchaya, C., Fournous, G., Chibani-Chennoufi, S., Dillmann, M. L., & Brüßow, H. (2003). Phage as agents of lateral gene transfer. *Current opinion in microbiology*, 6(4), 417–424. [https://doi.org/10.1016/s1369-5274\(03\)00086-9](https://doi.org/10.1016/s1369-5274(03)00086-9)
14. Farrell P. J. (2019). Epstein-Barr Virus and Cancer. *Annual review of pathology*, 14, 29–53. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-013023>
15. Harrison, E., & Brockhurst, M. A. (2017). Ecological and Evolutionary Benefits of Temperate Phage: What Does or Doesn't Kill You Makes You Stronger. *BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*, 39(12), 10.1002/bies.201700112. <https://doi.org/10.1002/bies.201700112>
16. González, R., Butković, A., Escaray, F. J., Martínez-Latorre, J., Melero, Í., Pérez-Parets, E., Gómez-Cadenas, A., Carrasco, P., & Elena, S. F. (2021). Plant virus evolution under strong drought conditions results in a transition from parasitism to mutualism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(6), e2020990118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2020990118>
17. Márquez, L. M., Redman, R. S., Rodriguez, R. J., & Roossinck, M. J. (2007). A virus in a fungus in a plant: three-way symbiosis required for thermal tolerance. *Science (New York, N.Y.)*, 315(5811), 513–515. <https://doi.org/10.1126/science.1136237>
18. Liang, G., & Bushman, F. D. (2021). The human virome: assembly, composition and host interactions. *Nature reviews. Microbiology*, 19(8), 514–527. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00536-5>
19. Philippe Colson, Sarah Aherfi, Bernard La Scola, Evidence of giant viruses of amoebae in the human gut, *Human Microbiome Journal*, Volumes 5–6, 2017, Pages 14-19, ISSN 2452-2317, <https://doi.org/10.1016/j.humic.2017.11.001>.
20. Mirzaei, M. K., & Maurice, C. F. (2017). Ménage à trois in the human gut: interactions between host, bacteria and phages. *Nature reviews. Microbiology*, 15(7), 397–408. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.30>
21. Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS biology*, 14(8), e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>

22. Shkoporov, A. N., & Hill, C. (2019). Bacteriophages of the Human Gut: The "Known Unknown" of the Microbiome. *Cell host & microbe*, 25(2), 195–209. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.017>
23. Rodriguez-Valera, F., Martin-Cuadrado, A. B., Rodriguez-Brito, B., Pasić, L., Thingstad, T. F., Rohwer, F., & Mira, A. (2009). Explaining microbial population genomics through phage predation. *Nature reviews. Microbiology*, 7(11), 828–836. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2235>
24. Cortez, M. H., & Weitz, J. S. (2014). Coevolution can reverse predator-prey cycles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(20), 7486–7491. <https://doi.org/10.1073/pnas.1317693111>
25. Lim, E. S., Zhou, Y., Zhao, G., Bauer, I. K., Droit, L., Ndao, I. M., Warner, B. B., Tarr, P. I., Wang, D., & Holtz, L. R. (2015). Early life dynamics of the human gut virome and bacterial microbiome in infants. *Nature medicine*, 21(10), 1228–1234. <https://doi.org/10.1038/nm.3950>
26. Human Microbiome Project Consortium (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 486(7402), 207–214. <https://doi.org/10.1038/nature11234>
27. Pride, D. T., Salzman, J., Haynes, M., Rohwer, F., Davis-Long, C., White, R. A., 3rd, Loomer, P., Armitage, G. C., & Relman, D. A. (2012). Evidence of a robust resident bacteriophage population revealed through analysis of the human salivary virome. *The ISME journal*, 6(5), 915–926. <https://doi.org/10.1038/ismej.2011.169>
28. Neil, J. A., & Cadwell, K. (2018). The Intestinal Virome and Immunity. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 201(6), 1615–1624. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800631>
29. Rascovan, N., Duraisamy, R., & Desnues, C. (2016). Metagenomics and the Human Virome in Asymptomatic Individuals. *Annual review of microbiology*, 70, 125–141. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-102215-095431>
30. Breitbart, M., Salamon, P., Andresen, B., Mahaffy, J. M., Segall, A. M., Mead, D., Azam, F., & Rohwer, F. (2002). Genomic analysis of uncultured marine viral communities. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(22), 14250–14255. <https://doi.org/10.1073/pnas.202488399>
31. Breitbart, M., Hewson, I., Felts, B., Mahaffy, J. M., Nulton, J., Salamon, P., & Rohwer, F. (2003). Metagenomic analyses of an uncultured viral community from human feces. *Journal of bacteriology*, 185(20), 6220–6223. <https://doi.org/10.1128/JB.185.20.6220-6223.2003>
32. Filée, J., Tétart, F., Suttle, C. A., & Krisch, H. M. (2005). Marine T4-type bacteriophages, a ubiquitous component of the dark matter of the biosphere. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(35), 12471–12476. <https://doi.org/10.1073/pnas.0503404102>
33. Abbas, A. A., Taylor, L. J., Dothard, M. I., Leiby, J. S., Fitzgerald, A. S., Khatib, L. A., Collman, R. G., & Bushman, F. D. (2019). Redondoviridae, a Family of Small, Circular DNA Viruses of the Human Oro-Respiratory Tract Associated with Periodontitis and Critical Illness. *Cell host & microbe*, 25(5), 719–729.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.04.001>
34. Francis, R., Le Bideau, M., Jardot, P., Grimaldier, C., Raoult, D., Bou Khalil, J. Y., & La Scola, B. (2021). High-speed large-scale automated isolation of SARS-CoV-2 from clinical samples using miniaturized co-culture coupled to high-content screening. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 27(1), 128.e1–128.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.018>
35. Fourgeaud, J., Regnault, B., Ok, V., Da Rocha, N., Sitterlé, É., Mekouar, M., Faury, H., Milliancourt-Seels, C., Jagorel, F., Chrétien, D., Bigot, T., Troadec, É., Marques, I., Serris, A., Seilhean, D., Neven, B., Frange, P., Ferroni, A., Lecuit, M., Nassif, X., ... Jamet, A. (2024). Performance of clinical metagenomics in France: a prospective observational study. *The Lancet. Microbe*, 5(1), e52–e61. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00244-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00244-6)
36. Pérot, P., Fourgeaud, J., Rouzaud, C., Regnault, B., Da Rocha, N., Fontaine, H., Le Pavec, J., Dolidon, S., Garzaro, M., Chrétien, D., Morcrette, G., Molina, T. J., Ferroni, A., Leruez-Ville, M., Lortholary, O., Jamet, A., & Eloit, M. (2023). Circovirus Hepatitis Infection in Heart-Lung Transplant Patient, France. *Emerging infectious diseases*, 29(2), 286–293. <https://doi.org/10.3201/eid2902.221468>
37. Harvey, E., & Holmes, E. C. (2022). Diversity and evolution of the animal virome. *Nature reviews. Microbiology*, 20(6), 321–334. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00665-x>
38. VIVELL O. (1955). Die "Orphan" -Viren; Eine neue Virusgruppe mit Eigenschaften der Poliomyelitisviren [The "orphan" virus; a new virus group with characteristics of the poliomyelitis virus]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946), 80(16), 647–648. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1116484>

39. Lefkowitz, E. J., Dempsey, D. M., Hendrickson, R. C., Orton, R. J., Siddell, S. G., & Smith, D. B. (2018). Virus taxonomy: the database of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). *Nucleic acids research*, 46(D1), D708–D717. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx932> <https://ictv.global/report/chapter/information/information/diagrams>
40. Advani, S., Sengupta, A., Forman, M., Valsamakis, A., & Milstone, A. M. (2012). Detecting respiratory viruses in asymptomatic children. *The Pediatric infectious disease journal*, 31(12), 1221–1226. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318265a804>
41. Razanajatovo, I. M., Andrianomiadana, L., Habib, A., Randrianarisoa, M. M., Razafimanjato, H., Rakotondrainipiana, M., Andriantsalama, P., Randriamparany, R., Andriamandimby, S. F., Vonaesch, P., Sansonetti, P. J., Lacoste, V., Rendremanana, R. V., Collard, J. M., Heraud, J. M., & On Behalf of The Afribiota Investigators (2023). Factors Associated with Carriage of Enteropathogenic and Non-Enteropathogenic Viruses: A Reanalysis of Matched Case-Control Data from the AFRIBIOTA Site in Antananarivo, Madagascar. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 12(8), 1009. <https://doi.org/10.3390/pathogens12081009>
42. Garnett, C. T., Talekar, G., Mahr, J. A., Huang, W., Zhang, Y., Ornelles, D. A., & Gooding, L. R. (2009). Latent species C adenoviruses in human tonsil tissues. *Journal of virology*, 83(6), 2417–2428. <https://doi.org/10.1128/JVI.02392-08>
43. Zhang, Y., Huang, W., Ornelles, D. A., & Gooding, L. R. (2010). Modeling adenovirus latency in human lymphocyte cell lines. *Journal of virology*, 84(17), 8799–8810. <https://doi.org/10.1128/JVI.00562-10>
44. Doorbar J. (2013). Latent papillomavirus infections and their regulation. *Current opinion in virology*, 3(4), 416–421. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2013.06.003>
45. Zhou, X., Zhu, C., & Li, H. (2023). BK polyomavirus: latency, reactivation, diseases and tumorigenesis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 13, 1263983. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1263983>
46. Skuja, S., Vilmane, A., Svirskis, S., Groma, V., & Murovska, M. (2018). Evidence of Human Parvovirus B19 Infection in the Post-Mortem Brain Tissue of the Elderly. *Viruses*, 10(11), 582. <https://doi.org/10.3390/v10110582>
47. Kulkosky, J., & Skalka, A. M. (1990). HIV DNA integration: observations and interferences. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*, 3(9), 839–851.
48. Hirschman S. Z. (1975). Integrator enzyme hypothesis for replication of hepatitis-B virus. *Lancet (London, England)*, 2(7932), 436–438. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(75\)90847-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(75)90847-8)
49. Brechot, C., Pourcel, C., Louise, A., Rain, B., & Tiollais, P. (1980). Presence of integrated hepatitis B virus DNA sequences in cellular DNA of human hepatocellular carcinoma. *Nature*, 286(5772), 533–535. <https://doi.org/10.1038/286533a0>
50. Dutheil, N., Henckaerts, E., Kohlbrenner, E., & Linden, R. M. (2009). Transcriptional analysis of the adeno-associated virus integration site. *Journal of virology*, 83(23), 12512–12525. <https://doi.org/10.1128/JVI.01754-09>
51. Choo, K. B., Pan, C. C., & Han, S. H. (1987). Integration of human papillomavirus type 16 into cellular DNA of cervical carcinoma: preferential deletion of the E2 gene and invariable retention of the long control region and the E6/E7 open reading frames. *Virology*, 161(1), 259–261. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(87\)90195-4](https://doi.org/10.1016/0042-6822(87)90195-4)
52. Feng, H., Shuda, M., Chang, Y., & Moore, P. S. (2008). Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science (New York, N.Y.)*, 319(5866), 1096–1100. <https://doi.org/10.1126/science.1152586>
53. Arbuckle, J. H., Medveczky, M. M., Luka, J., Hadley, S. H., Luegmayer, A., Ablashi, D., Lund, T. C., Tolar, J., De Meirleir, K., Montoya, J. G., Komaroff, A. L., Ambros, P. F., & Medveczky, P. G. (2010). The latent human herpesvirus-6A genome specifically integrates in telomeres of human chromosomes in vivo and in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(12), 5563–5568. <https://doi.org/10.1073/pnas.0913586107>
54. Garcia-Montojo, M., Doucet-O'Hare, T., Henderson, L., & Nath, A. (2018). Human endogenous retrovirus-K (HML-2): a comprehensive review. *Critical reviews in microbiology*, 44(6), 715–738. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2018.1501345>
55. Aimola, G., Beythien, G., Aswad, A., & Kaufer, B. B. (2020). Current understanding of human herpesvirus 6 (HHV-6) chromosomal integration. *Antiviral research*, 176, 104720. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104720>
56. Siegel R. D. (2018). Classification of Human Viruses. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 1044–1048.e1. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40181-4.00201-2>

57. Vu, D. L., & Kaiser, L. (2017). The concept of commensal viruses almost 20 years later: redefining borders in clinical virology. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 23(10), 688–690. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.03.005>
58. Nishizawa, T., Okamoto, H., Konishi, K., Yoshizawa, H., Miyakawa, Y., & Mayumi, M. (1997). A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochemical and biophysical research communications*, 241(1), 92–97. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.7765>
59. Simmonds, P., Davidson, F., Lycett, C., Prescott, L. E., MacDonald, D. M., Ellender, J., Yap, P. L., Ludlam, C. A., Haydon, G. H., Gillon, J., & Jarvis, L. M. (1998). Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products. *Lancet (London, England)*, 352(9123), 191–195. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)03056-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)03056-6)
60. Sauvage, V., Cheval, J., Foulongne, V., Gouilh, M. A., Pariente, K., Manuguerra, J. C., Richardson, J., Dereure, O., Lecuit, M., Burguiere, A., Caro, V., & Eloit, M. (2011). Identification of the first human gyrovirus, a virus related to chicken anemia virus. *Journal of virology*, 85(15), 7948–7950. <https://doi.org/10.1128/JVI.00639-11>
61. Gore, E. J., Gard, L., Niesters, H. G. M., & Van Leer Buter, C. C. (2023). Understanding torquetenovirus (TTV) as an immune marker. *Frontiers in medicine*, 10, 1168400. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1168400>
62. Kaczorowska, J., & van der Hoek, L. (2020). Human anelloviruses: diverse, omnipresent and commensal members of the virome. *FEMS microbiology reviews*, 44(3), 305–313. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuaa007>
63. Maggi, F., & Bendinelli, M. (2009). Immunobiology of the Torque teno viruses and other anelloviruses. *Current topics in microbiology and immunology*, 331, 65–90. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-70972-5\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-540-70972-5_5)
64. Rocchi, J., Ricci, V., Albani, M., Lanini, L., Andreoli, E., Macera, L., Pistello, M., Ceccherini-Nelli, L., Bendinelli, M., & Maggi, F. (2009). Torquetenovirus DNA drives proinflammatory cytokines production and secretion by immune cells via toll-like receptor 9. *Virology*, 394(2), 235–242. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2009.08.036>
65. Focosi, D., Macera, L., Boggi, U., Nelli, L. C., & Maggi, F. (2015). Short-term kinetics of torque teno virus viraemia after induction immunosuppression confirm T lymphocytes as the main replication-competent cells. *The Journal of general virology*, 96(Pt 1), 115–117. <https://doi.org/10.1099/vir.0.070094-0>
66. Jaksch, P., Görzer, I., Puchhammer-Stöckl, E., & Bond, G. (2022). Integrated Immunologic Monitoring in Solid Organ Transplantation: The Road Toward Torque Teno Virus-guided Immunosuppression. *Transplantation*, 106(10), 1940–1951. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004153>
67. Kapps, S., Hauptenthal, F., & Bond, G. (2024). Torque Teno virus-guided monitoring of immunosuppressive therapy. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, gfae149. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae149>
68. Varsani, A., & Krupovic, M. (2021). Family Genomoviridae: 2021 taxonomy update. *Archives of virology*, 166(10), 2911–2926. <https://doi.org/10.1007/s00705-021-05183-y>
69. Varsani, A., & Krupovic, M. (2017). Sequence-based taxonomic framework for the classification of uncultured single-stranded DNA viruses of the family Genomoviridae. *Virus evolution*, 3(1), vew037. <https://doi.org/10.1093/ve/vew037>
70. Krupovic, M., Ghabrial, S. A., Jiang, D., & Varsani, A. (2016). Genomoviridae: a new family of widespread single-stranded DNA viruses. *Archives of virology*, 161(9), 2633–2643. <https://doi.org/10.1007/s00705-016-2943-3>
71. Makoa-Meng, M., Semmar, R., Antezack, A., Penant, G., La Scola, B., Monnet-Corti, V., & Colson, P. (2023). Correlation of Redondovirus and Entamoeba gingivalis Detections in the Human Oral Cavity Suggests That This Amoeba Is Possibly the Redondovirus Host. *International journal of molecular sciences*, 24(7), 6303. <https://doi.org/10.3390/ijms24076303>
72. Katsura, Y., & Asai, S. (2019). Evolutionary Medicine of Retroviruses in the Human Genome. *The American journal of the medical sciences*, 358(6), 384–388. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2019.09.007>
73. Boller, K., Schönfeld, K., Lischer, S., Fischer, N., Hoffmann, A., Kurth, R., & Tönjes, R. R. (2008). Human endogenous retrovirus HERV-K113 is capable of producing intact viral particles. *The Journal of general virology*, 89(Pt 2), 567–572. <https://doi.org/10.1099/vir.0.83534-0>

74. Conley, A. B., Piriyaopongsa, J., & Jordan, I. K. (2008). Retroviral promoters in the human genome. *Bioinformatics* (Oxford, England), 24(14), 1563–1567. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btn243>
75. Wang D. (2022). The enigma of picobirnaviruses: viruses of animals, fungi, or bacteria?. *Current opinion in virology*, 54, 101232. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2022.101232>
76. Krishnamurthy, S. R., & Wang, D. (2018). Extensive conservation of prokaryotic ribosomal binding sites in known and novel picobirnaviruses. *Virology*, 516, 108–114. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2018.01.006>
77. ViralZone, SIB, Swiss Institute of Bioinformatics, <https://viralzone.expasy.org> Hulo, C., de Castro, E., Masson, P., Bougueleret, L., Bairoch, A., Xenarios, I., & Le Mercier, P. (2011). ViralZone: a knowledge resource to understand virus diversity. *Nucleic acids research*, 39(Database issue), D576–D582. <https://doi.org/10.1093/nar/gkq901>
78. Alzate, J. F., Toro-Londoño, M., Cabarcas, F., Garcia-Montoya, G., & Galvan-Diaz, A. (2020). Contrasting microbiota profiles observed in children carrying either *Blastocystis* spp. or the commensal amoebas *Entamoeba coli* or *Endolimax nana*. *Scientific reports*, 10(1), 15354. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72286-y>
79. Tito, R. Y., Chaffron, S., Caenepeel, C., Lima-Mendez, G., Wang, J., Vieira-Silva, S., Falony, G., Hildebrand, F., Darzi, Y., Rymenans, L., Verspecht, C., Bork, P., Vermeire, S., Joossens, M., & Raes, J. (2019). Population-level analysis of *Blastocystis* subtype prevalence and variation in the human gut microbiota. *Gut*, 68(7), 1180–1189. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316106>
80. Bonner, M., Fresno, M., Gironès, N., Guillén, N., & Santi-Rocca, J. (2018). Reassessing the Role of *Entamoeba gingivalis* in Periodontitis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 8, 379. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00379>
81. Bisson, C., Dridi, S. M., & Machouart, M. (2019). Assessment of the role of *Trichomonas tenax* in the etiopathogenesis of human periodontitis: A systematic review. *PLoS one*, 14(12), e0226266. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226266>
82. Quek, S., Hadermann, A., Wu, Y., De Coninck, L., Hegde, S., Boucher, J. R., Cresswell, J., Foreman, E., Steven, A., LaCourse, E. J., Ward, S. A., Wanji, S., Hughes, G. L., Patterson, E. I., Wagstaff, S. C., Turner, J. D., Parry, R. H., Kohl, A., Heinz, E., Otabil, K. B., ... Taylor, M. J. (2024). Diverse RNA viruses of parasitic nematodes can elicit antibody responses in vertebrate hosts. *Nature microbiology*, 10.1038/s41564-024-01796-6. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41564-024-01796-6>
83. de Carvalho, R. V. H., Lima-Junior, D. S., da Silva, M. V. G., Dilucca, M., Rodrigues, T. S., Horta, C. V., Silva, A. L. N., da Silva, P. F., Frantz, F. G., Lorenzon, L. B., Souza, M. M., Almeida, F., Cantanhêde, L. M., Ferreira, R. G. M., Cruz, A. K., & Zamboni, D. S. (2019). Leishmania RNA virus exacerbates Leishmaniasis by subverting innate immunity via TLR3-mediated NLRP3 inflammasome inhibition. *Nature communications*, 10(1), 5273. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13356-2>
84. Ives, A., Ronet, C., Prevel, F., Ruzzante, G., Fuertes-Marraco, S., Schutz, F., Zangger, H., Revaz-Breton, M., Lye, L. F., Hickerson, S. M., Beverley, S. M., Acha-Orbea, H., Launois, P., Fasel, N., & Masina, S. (2011). Leishmania RNA virus controls the severity of mucocutaneous leishmaniasis. *Science* (New York, N.Y.), 331(6018), 775–778. <https://doi.org/10.1126/science.1199326>
85. Charon, J., Grigg, M. J., Eden, J. S., Piera, K. A., Rana, H., William, T., Rose, K., Davenport, M. P., Anstey, N. M., & Holmes, E. C. (2019). Novel RNA viruses associated with *Plasmodium vivax* in human malaria and *Leucocytozoon* parasites in avian disease. *PLoS pathogens*, 15(12), e1008216. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008216>
86. Barrow, P., Dujardin, J. C., Fasel, N., Greenwood, A. D., Osterrieder, K., Lomonossoff, G., Fiori, P. L., Atterbury, R., Rossi, M., & Lalle, M. (2020). Viruses of protozoan parasites and viral therapy: Is the time now right? *Virology journal*, 17(1), 142. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01410-1>
87. Zhang, D., Wang, Y., Shen, S., Hou, Y., Chen, Y., & Wang, T. (2020). The mycobiota of the human body: a spark can start a prairie fire. *Gut microbes*, 11(4), 655–679. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1731287>
88. van de Sande WWJ, Vonk AG. Mycovirus therapy for invasive pulmonary aspergillosis? *Med Mycol*. 2019 Apr 1;57(Supplement\_2):S179-S188. doi: 10.1093/mmy/myy073. PMID: 30816971.

89. Takahashi-Nakaguchi A, Shishido E, Yahara M, Urayama SI, Sakai K, Chibana H, Kamei K, Moriyama H, Gono T. Analysis of an Intrinsic Mycovirus Associated With Reduced Virulence of the Human Pathogenic Fungus *Aspergillus fumigatus*. *Front Microbiol.* 2020 Jan 17;10:3045. doi: 10.3389/fmicb.2019.03045. PMID: 32010101; PMCID: PMC6978690.
90. Liu, S., Xie, J., Cheng, J., Li, B., Chen, T., Fu, Y., Li, G., Wang, M., Jin, H., Wan, H., & Jiang, D. (2016). Fungal DNA virus infects a mycophagous insect and utilizes it as a transmission vector. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(45), 12803–12808. <https://doi.org/10.1073/pnas.1608013113>
91. Lass-Flörl, C., & Mayr, A. (2007). Human protothecosis. *Clinical microbiology reviews*, 20(2), 230–242. <https://doi.org/10.1128/CMR.00032-06>
92. Szurman, P., Pressler, H., Kolb, M., & Rohrbach, J. M. (2003). "Maskerade fremdkörper" in der Bindehaut ["Masquerade foreign body" of the conjunctiva]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 220(1-2), 57–59. <https://doi.org/10.1055/s-2003-37582>
93. Enault, F., Briet, A., Bouteille, L., Roux, S., Sullivan, M. B., & Petit, M. A. (2017). Phages rarely encode antibiotic resistance genes: a cautionary tale for virome analyses. *The ISME journal*, 11(1), 237–247. <https://doi.org/10.1038/ismej.2016.90>
94. Bushman, F., & Liang, G. (2021). Assembly of the virome in newborn human infants. *Current opinion in virology*, 48, 17–22. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.03.004>
95. Turner, D., Shkoporov, A. N., Lood, C., Millard, A. D., Dutilh, B. E., Alfenas-Zerbini, P., van Zyl, L. J., Aziz, R. K., Oksanen, H. M., Poranen, M. M., Kropinski, A. M., Barylski, J., Brister, J. R., Chanisvili, N., Edwards, R. A., Enault, F., Gillis, A., Knezevic, P., Krupovic, M., Kurtböke, I., ... Adriaenssens, E. M. (2023). Abolishment of morphology-based taxa and change to binomial species names: 2022 taxonomy update of the ICTV bacterial viruses subcommittee. *Archives of virology*, 168(2), 74. <https://doi.org/10.1007/s00705-022-05694-2>
96. Oren, A., & Garrity, G. M. (2021). Valid publication of the names of forty-two phyla of prokaryotes. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 71(10), 10.1099/ijsem.0.005056. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.005056>
97. Parte, A.C., Sardà Carbasse, J., Meier-Kolthoff, J.P., Reimer, L.C. and Göker, M. (2020). List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (LPSN) moves to the DSMZ. [www.bacterio.net](http://www.bacterio.net) August the 25<sup>th</sup>, 2024. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 70, 5607-5612; DOI: 10.1099/ijsem.0.004332
98. Dutilh, B. E., Cassman, N., McNair, K., Sanchez, S. E., Silva, G. G., Boling, L., Barr, J. J., Speth, D. R., Seguritan, V., Aziz, R. K., Felts, B., Dinsdale, E. A., Mokili, J. L., & Edwards, R. A. (2014). A highly abundant bacteriophage discovered in the unknown sequences of human faecal metagenomes. *Nature communications*, 5, 4498. <https://doi.org/10.1038/ncomms5498>
99. Shkoporov, A. N., Khokhlova, E. V., Fitzgerald, C. B., Stockdale, S. R., Draper, L. A., Ross, R. P., & Hill, C. (2018). ΦCrAss001 represents the most abundant bacteriophage family in the human gut and infects *Bacteroides intestinalis*. *Nature communications*, 9(1), 4781. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07225-7>
100. Sørensen, A.N., Brøndsted, L. Renewed insights into Ackermannviridae phage biology and applications. *npj Viruses* 2, 37 (2024). <https://doi.org/10.1038/s44298-024-00046-0>
101. Hoegenauer, C., Hammer, H. F., Mahnert, A., & Moissl-Eichinger, C. (2022). Methanogenic archaea in the human gastrointestinal tract. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 19(12), 805–813. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00673-z>
102. Bai, G. H., Lin, S. C., Hsu, Y. H., & Chen, S. Y. (2022). The Human Virome: Viral Metagenomics, Relations with Human Diseases, and Therapeutic Applications. *Viruses*, 14(2), 278. <https://doi.org/10.3390/v14020278>
103. Cantalupo, P. G., & Pipas, J. M. (2019). Detecting viral sequences in NGS data. *Current opinion in virology*, 39, 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2019.07.010>
104. Asplund, M., Kjartansdóttir, K. R., Møllerup, S., Vinner, L., Fridholm, H., Herrera, J. A. R., Friis-Nielsen, J., Hansen, T. A., Jensen, R. H., Nielsen, I. B., Richter, S. R., Rey-Iglesia, A., Matey-Hernandez, M. L., Alquezar-Planas, D. E., Olsen, P. V. S., Sicheritz-Pontén, T., Willerslev, E., Lund, O., Brunak, S., Mourier, T., ... Hansen, A. J. (2019). Contaminating viral sequences in high-throughput sequencing viromics: a linkage study of 700 sequencing libraries. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 25(10), 1277–1285. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.04.028>
105. Conceição-Neto, N., Zeller, M., Lefrère, H., De Bruyn, P., Beller, L., Deboutte, W., Yinda, C. K., Lavigne, R., Maes, P., Van Ranst, M., Heylen, E., & Matthijnsens, J. (2015).

Modular approach to customise sample preparation procedures for viral metagenomics: a reproducible protocol for virome analysis. *Scientific reports*, 5, 16532. <https://doi.org/10.1038/srep16532>

106. Schulz, F., Roux, S., Paez-Espino, D., Jungbluth, S., Walsh, D. A., Denev, V. J., McMahon, K. D., Konstantinidis, K. T., Eloe-Fadrosh, E. A., Kyrpides, N. C., & Woyke, T. (2020). Giant virus diversity and host interactions through global metagenomics. *Nature*, 578(7795), 432–436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1957-x>
107. Wang, Y., Hammes, F., Duggelin, M., & Egli, T. (2008). Influence of size, shape, and flexibility on bacterial passage through micropore membrane filters. *Environmental science & technology*, 42(17), 6749–6754. <https://doi.org/10.1021/es800720n>
108. Bushman, F. D., McCormick, K., & Sherrill-Mix, S. (2019). Virus structures constrain transmission modes. *Nature microbiology*, 4(11), 1778–1780. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0523-5>
109. Santiago-Rodriguez, T. M., & Hollister, E. B. (2020). Potential Applications of Human Viral Metagenomics and Reference Materials: Considerations for Current and Future Viruses. *Applied and environmental microbiology*, 86(22), e01794-20. <https://doi.org/10.1128/AEM.01794-20>
110. Chrzastek, K., Lee, D. H., Smith, D., Sharma, P., Suarez, D. L., Pantin-Jackwood, M., & Kapczynski, D. R. (2017). Use of Sequence-Independent, Single-Primer-Amplification (SISPA) for rapid detection, identification, and characterization of avian RNA viruses. *Virology*, 509, 159–166. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2017.06.019>
111. Goya, S., Valinotto, L. E., Tittarelli, E., Rojo, G. L., Nabaes Jodar, M. S., Greninger, A. L., Zaiat, J. J., Marti, M. A., Mistchenko, A. S., & Viegas, M. (2018). An optimized methodology for whole genome sequencing of RNA respiratory viruses from nasopharyngeal aspirates. *PloS one*, 13(6), e0199714. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199714>
112. Kim, K. H., & Bae, J. W. (2011). Amplification methods bias metagenomic libraries of uncultured single-stranded and double-stranded DNA viruses. *Applied and environmental microbiology*, 77(21), 7663–7668. <https://doi.org/10.1128/AEM.00289-11>
113. Dean, F. B., Hosono, S., Fang, L., Wu, X., Faruqi, A. F., Bray-Ward, P., Sun, Z., Zong, Q., Du, Y., Du, J., Driscoll, M., Song, W., Kingsmore, S. F., Egholm, M., & Lasken, R. S. (2002). Comprehensive human genome amplification using multiple displacement amplification. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(8), 5261–5266. <https://doi.org/10.1073/pnas.082089499>
114. Kohl, C., Brinkmann, A., Dabrowski, P. W., Radonić, A., Nitsche, A., & Kurth, A. (2015). Protocol for metagenomic virus detection in clinical specimens. *Emerging infectious diseases*, 21(1), 48–57. <https://doi.org/10.3201/eid2101.140766>
115. Conceição-Neto, N., Yinda, K. C., Van Ranst, M., & Matthijnssens, J. (2018). NetoVIR: Modular Approach to Customize Sample Preparation Procedures for Viral Metagenomics. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1838, 85–95. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8682-8\\_7](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8682-8_7)
116. Bharti, R., & Grimm, D. G. (2021). Current challenges and best-practice protocols for microbiome analysis. *Briefings in bioinformatics*, 22(1), 178–193. <https://doi.org/10.1093/bib/bbz155>
117. Zhang A. (2019) Comparison between Illumina, PacBio, and Oxford Nanopore <https://www.thetech.org/ask-a-geneticist/articles/2019/3rd-generation-sequencing/>
118. Cantalupo, P. G., & Pipas, J. M. (2019). Detecting viral sequences in NGS data. *Current opinion in virology*, 39, 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2019.07.010>
119. The Cancer Genome Atlas <https://www.cancer.gov/ccg/research/genome-sequencing/tcga>
120. Cantalupo, P. G., Katz, J. P., & Pipas, J. M. (2018). Viral sequences in human cancer. *Virology*, 513, 208–216. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2017.10.017>
121. Flamholz, Z. N., Li, C., & Kelly, L. (2024). Improving viral annotation with artificial intelligence. *mBio*, e0320623. Advance online publication. <https://doi.org/10.1128/mbio.03206-23>
122. Roux, S., Enault, F., Hurwitz, B. L., & Sullivan, M. B. (2015). VirSorter: mining viral signal from microbial genomic data. *PeerJ*, 3, e985. <https://doi.org/10.7717/peerj.985>
123. Alvarez MJ, Shen Y, Giorgi FM, Lachmann A, Ding BB, Ye BH, Califano A. Functional characterization of somatic mutations in cancer using network-based inference of protein activity. *Nat Genet.* 2016 Aug;48(8):838-47. doi: 10.1038/ng.3593. Epub 2016 Jun 20. PMID: 27322546; PMCID: PMC5040167.

124. McNair, K., Bailey, B. A., & Edwards, R. A. (2012). PHACTS, a computational approach to classifying the lifestyle of phages. *Bioinformatics* (Oxford, England), 28(5), 614–618. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bts014>
125. Bray, N. L., Pimentel, H., Melsted, P., & Pachter, L. (2016). Near-optimal probabilistic RNA-seq quantification. *Nature biotechnology*, 34(5), 525–527. <https://doi.org/10.1038/nbt.3519>
126. Lefebvre M., Theil S., Ma Y., Candresse T. (2019). The VirAnnot Pipeline: A Resource for Automated Viral Diversity Estimation and Operational Taxonomy Units Assignment for Virome Sequencing Data. *Phytobiomes Journal*. <https://doi.org/10.1094/PBIOMES-07-19-0037-A>
127. Szychowiak, P., Villageois-Tran, K., Patrier, J., Timsit, J. F., & Ruppé, É. (2022). The role of the microbiota in the management of intensive care patients. *Annals of intensive care*, 12(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00976-5>
128. Clarke, E. L., Taylor, L. J., Zhao, C., Connell, A., Lee, J. J., Fett, B., Bushman, F. D., & Bittinger, K. (2019). Sunbeam: an extensible pipeline for analyzing metagenomic sequencing experiments. *Microbiome*, 7(1), 46. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0658-x>
129. Tisza, M. J., Pastrana, D. V., Welch, N. L., Stewart, B., Peretti, A., Starrett, G. J., Pang, Y. S., Krishnamurthy, S. R., Pesavento, P. A., McDermott, D. H., Murphy, P. M., Whit-ed, J. L., Miller, B., Brenchley, J., Rosshart, S. P., Rehmann, B., Doorbar, J., Ta'ala, B. A., Pletnikova, O., Troncoso, J. C., ... Buck, C. B. (2020). Discovery of several thousand highly diverse circular DNA viruses. *eLife*, 9, e51971. <https://doi.org/10.7554/eLife.51971>
130. Naccache, S. N., Federman, S., Veeraraghavan, N., Zaharia, M., Lee, D., Samayoa, E., Bouquet, J., Greninger, A. L., Luk, K. C., Enge, B., Wadford, D. A., Messenger, S. L., Genrich, G. L., Pellegrino, K., Grard, G., Leroy, E., Schneider, B. S., Fair, J. N., Martínez, M. A., Isa, P., ... Chiu, C. Y. (2014). A cloud-compatible bioinformatics pipeline for ultrarapid pathogen identification from next-generation sequencing of clinical samples. *Genome research*, 24(7), 1180–1192. <https://doi.org/10.1101/gr.171934.113>
131. De Coninck, Lander, Faye, Lisa, Basler, Nikolas, Jansen, Daan, Van Espen, Lore. ViPER DOI 10.5281/zenodo.5502203 <https://github.com/Matthijnssenslab/ViPER>
132. Viral genomes database <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/GenomesGroup.cgi>  
NB : Entre la consultation de cette référence et la publication de cette thèse, la plateforme a migré et ne permet plus la classification par type d'hôte
133. Aggarwala, V., Liang, G., & Bushman, F. D. (2017). Viral communities of the human gut: metagenomic analysis of composition and dynamics. *Mobile DNA*, 8, 12. <https://doi.org/10.1186/s13100-017-0095-y>
134. GTEx Consortium (2013). The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project. *Nature genetics*, 45(6), 580–585. <https://doi.org/10.1038/ng.2653>
135. Kumata, R., Ito, J., Takahashi, K., Suzuki, T., & Sato, K. (2020). A tissue level atlas of the healthy human virome. *BMC biology*, 18(1), 55. <https://doi.org/10.1186/s12915-020-00785-5>
136. Aziz, Q., Doré, J., Emmanuel, A., Guarner, F., & Quigley, E. M. (2013). Gut microbiota and gastrointestinal health: current concepts and future directions. *Neurogastroenterology and motility*, 25(1), 4–15. <https://doi.org/10.1111/nmo.12046>
137. Gregory, A. C., Zablocki, O., Zayed, A. A., Howell, A., Bolduc, B., & Sullivan, M. B. (2020). The Gut Virome Database Reveals Age-Dependent Patterns of Virome Diversity in the Human Gut. *Cell host & microbe*, 28(5), 724–740.e8. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.08.003>
138. Manrique, P., Bolduc, B., Walk, S. T., van der Oost, J., de Vos, W. M., & Young, M. J. (2016). Healthy human gut phageome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(37), 10400–10405. <https://doi.org/10.1073/pnas.1601060113>
139. Minot, S., Bryson, A., Chehoud, C., Wu, G. D., Lewis, J. D., & Bushman, F. D. (2013). Rapid evolution of the human gut virome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(30), 12450–12455. <https://doi.org/10.1073/pnas.1300833110>
140. Borrel, G., Brugère, J. F., Gribaldo, S., Schmitz, R. A., & Moissl-Eichinger, C. (2020). The host-associated archaeome. *Nature reviews. Microbiology*, 18(11), 622–636. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0407-y>

141. Li, R., Wang, Y., Hu, H., Tan, Y., & Ma, Y. (2022). Metagenomic analysis reveals unexplored diversity of archaeal virome in the human gut. *Nature communications*, 13(1), 7978. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35735-y>
142. Díez-Villaseñor, C., & Rodríguez-Valera, F. (2019). CRISPR analysis suggests that small circular single-stranded DNA smacoviruses infect Archaea instead of humans. *Nature communications*, 10(1), 294. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08167-w>
143. Almeida, A., Nayfach, S., Boland, M., Strozzi, F., Beracochea, M., Shi, Z. J., Pollard, K. S., Sakharova, E., Parks, D. H., Hugenholtz, P., Segata, N., Kyrpides, N. C., & Finn, R. D. (2021). A unified catalog of 204,938 reference genomes from the human gut microbiome. *Nature biotechnology*, 39(1), 105–114. <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0603-3>
144. Nash, A. K., Auchtung, T. A., Wong, M. C., Smith, D. P., Gesell, J. R., Ross, M. C., Stewart, C. J., Metcalf, G. A., Muzny, D. M., Gibbs, R. A., Ajami, N. J., & Petrosino, J. F. (2017). The gut mycobiome of the Human Microbiome Project healthy cohort. *Microbiome*, 5(1), 153. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0373-4>
145. Ungaro, F., Massimino, L., Furfaro, F., Rimoldi, V., Peyrin-Biroulet, L., D'Alessio, S., & Danese, S. (2019). Metagenomic analysis of intestinal mucosa revealed a specific eukaryotic gut virome signature in early-diagnosed inflammatory bowel disease. *Gut microbes*, 10(2), 149–158. <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1511664>
146. Liang, G., Zhao, C., Zhang, H., Mattei, L., Sherrill-Mix, S., Bittinger, K., Kessler, L. R., Wu, G. D., Baldassano, R. N., DeRusso, P., Ford, E., Elovitz, M. A., Kelly, M. S., Patel, M. Z., Mazhani, T., Gerber, J. S., Kelly, A., Zemel, B. S., & Bushman, F. D. (2020). The stepwise assembly of the neonatal virome is modulated by breastfeeding. *Nature*, 581(7809), 470–474. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2192-1>
147. Minot, S., Sinha, R., Chen, J., Li, H., Keilbaugh, S. A., Wu, G. D., Lewis, J. D., & Bushman, F. D. (2011). The human gut virome: inter-individual variation and dynamic response to diet. *Genome research*, 21(10), 1616–1625. <https://doi.org/10.1101/gr.122705.111>
148. Shkoporov, A. N., Clooney, A. G., Sutton, T. D. S., Ryan, F. J., Daly, K. M., Nolan, J. A., McDonnell, S. A., Khokhlova, E. V., Draper, L. A., Forde, A., Guerin, E., Velayudhan, V., Ross, R. P., & Hill, C. (2019). The Human Gut Virome Is Highly Diverse, Stable, and Individual Specific. *Cell host & microbe*, 26(4), 527–541.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.09.009>
149. McCallum, G., & Tropini, C. (2024). The gut microbiota and its biogeography. *Nature reviews. Microbiology*, 22(2), 105–118. <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00969-0>
150. Weinbauer, M. G., & Rassoulzadegan, F. (2004). Are viruses driving microbial diversification and diversity?. *Environmental microbiology*, 6(1), 1–11. <https://doi.org/10.1046/j.1462-2920.2003.00539.x>
151. David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., Ling, A. V., Devlin, A. S., Varma, Y., Fischbach, M. A., Biddinger, S. B., Dutton, R. J., & Turnbaugh, P. J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505(7484), 559–563. <https://doi.org/10.1038/nature12820>
152. Kim, M. S., & Bae, J. W. (2016). Spatial disturbances in altered mucosal and luminal gut viromes of diet-induced obese mice. *Environmental microbiology*, 18(5), 1498–1510. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13182>
153. Verthé, K., Possemiers, S., Boon, N., Vaneechoutte, M., & Verstraete, W. (2004). Stability and activity of an *Enterobacter aerogenes*-specific bacteriophage under simulated gastro-intestinal conditions. *Applied microbiology and biotechnology*, 65(4), 465–472. <https://doi.org/10.1007/s00253-004-1585-7>
154. Majewska, J., Beta, W., Lecion, D., Hodyra-Stefaniak, K., Kłopot, A., Kaźmierczak, Z., Miernikiewicz, P., Piotrowicz, A., Ciekot, J., Owczarek, B., Kopciuch, A., Wojtyna, K., Harhala, M., Małkosa, M., & Dąbrowska, K. (2015). Oral Application of T4 Phage Induces Weak Antibody Production in the Gut and in the Blood. *Viruses*, 7(8), 4783–4799. <https://doi.org/10.3390/v7082845>
155. Miernikiewicz, P., Kłopot, A., Soluch, R., Szkuta, P., Kęska, W., Hodyra-Stefaniak, K., Konopka, A., Nowak, M., Lecion, D., Kaźmierczak, Z., Majewska, J., Harhala, M., Górski, A., & Dąbrowska, K. (2016). T4 Phage Tail Adhesin Gp12 Counteracts LPS-Induced Inflammation In Vivo. *Frontiers in microbiology*, 7, 1112. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01112>
156. Kim, A. H., Armah, G., Dennis, F., Wang, L., Rodgers, R., Droit, L., Baldrige, M. T., Handley, S. A., & Harris, V. C. (2022). Enteric virome negatively affects seroconversion following oral rotavirus vaccination in a longitudinally sampled cohort of Ghanaian infants. *Cell host & microbe*, 30(1), 110–123.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.12.002>

157. Allen, H. K., Looft, T., Bayles, D. O., Humphrey, S., Levine, U. Y., Alt, D., & Stanton, T. B. (2011). Antibiotics in feed induce prophages in swine fecal microbiomes. *mBio*, 2(6), e00260-11. <https://doi.org/10.1128/mBio.00260-11>
158. Loś, J. M., Loś, M., Wegrzyn, G., & Wegrzyn, A. (2009). Differential efficiency of induction of various lambdoid prophages responsible for production of Shiga toxins in response to different induction agents. *Microbial pathogenesis*, 47(6), 289–298. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2009.09.006>
159. Yang, J. Y., Kim, M. S., Kim, E., Cheon, J. H., Lee, Y. S., Kim, Y., Lee, S. H., Seo, S. U., Shin, S. H., Choi, S. S., Kim, B., Chang, S. Y., Ko, H. J., Bae, J. W., & Kweon, M. N. (2016). Enteric Viruses Ameliorate Gut Inflammation via Toll-like Receptor 3 and Toll-like Receptor 7-Mediated Interferon- $\beta$  Production. *Immunity*, 44(4), 889–900. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.03.009>
160. Ly, M., Abeles, S. R., Boehm, T. K., Robles-Sikisaka, R., Naidu, M., Santiago-Rodriguez, T., & Pride, D. T. (2014). Altered oral viral ecology in association with periodontal disease. *mBio*, 5(3), e01133-14. <https://doi.org/10.1128/mBio.01133-14>
161. Santonocito, S., Giudice, A., Polizzi, A., Troiano, G., Merlo, E. M., Sclafani, R., Grosso, G., & Isola, G. (2022). A Cross-Talk between Diet and the Oral Microbiome: Balance of Nutrition on Inflammation and Immune System's Response during Periodontitis. *Nutrients*, 14(12), 2426. <https://doi.org/10.3390/nu14122426>
162. Willner, D., Furlan, M., Schmieder, R., Grasis, J. A., Pride, D. T., Relman, D. A., Angly, F. E., McDole, T., Mariella, R. P., Jr, Rohwer, F., & Haynes, M. (2011). Metagenomic detection of phage-encoded platelet-binding factors in the human oral cavity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108 Suppl 1(Suppl 1), 4547–4553. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000089107>
163. Abeles, S. R., Ly, M., Santiago-Rodriguez, T. M., & Pride, D. T. (2015). Effects of Long Term Antibiotic Therapy on Human Oral and Fecal Viromes. *PloS one*, 10(8), e0134941. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134941>
164. Wang, J., Gao, Y., & Zhao, F. (2016). Phage-bacteria interaction network in human oral microbiome. *Environmental microbiology*, 18(7), 2143–2158. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.12923>
165. Abeles, S. R., Robles-Sikisaka, R., Ly, M., Lum, A. G., Salzman, J., Boehm, T. K., & Pride, D. T. (2014). Human oral viruses are personal, persistent and gender-consistent. *The ISME journal*, 8(9), 1753–1767. <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.31>
166. Robles-Sikisaka, R., Ly, M., Boehm, T., Naidu, M., Salzman, J., & Pride, D. T. (2013). Association between living environment and human oral viral ecology. *The ISME journal*, 7(9), 1710–1724. <https://doi.org/10.1038/ismej.2013.63>
167. Man, W. H., de Steenhuijsen PETERS, W. A., & Bogaert, D. (2017). The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nature reviews. Microbiology*, 15(5), 259–270. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.14>
168. Willner, D., Furlan, M., Haynes, M., Schmieder, R., Angly, F. E., Silva, J., Tammadoni, S., Nosrat, B., Conrad, D., & Rohwer, F. (2009). Metagenomic analysis of respiratory tract DNA viral communities in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis individuals. *PloS one*, 4(10), e7370. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007370>
169. Hannigan, G. D., Meisel, J. S., Tyldsley, A. S., Zheng, Q., Hodkinson, B. P., SanMiguel, A. J., Minot, S., Bushman, F. D., & Grice, E. A. (2015). The human skin double-stranded DNA virome: topographical and temporal diversity, genetic enrichment, and dynamic associations with the host microbiome. *mBio*, 6(5), e01578-15. <https://doi.org/10.1128/mBio.01578-15>
170. Liu, S., Huang, S., Chen, F., Zhao, L., Yuan, Y., Francis, S. S., Fang, L., Li, Z., Lin, L., Liu, R., Zhang, Y., Xu, H., Li, S., Zhou, Y., Davies, R. W., Liu, Q., Walters, R. G., Lin, K., Ju, J., Korneliussen, T., ... Xu, X. (2018). Genomic Analyses from Non-invasive Prenatal Testing Reveal Genetic Associations, Patterns of Viral Infections, and Chinese Population History. *Cell*, 175(2), 347–359.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.016>
171. Linthorst, J., Baksi, M. M. M., Welkers, M. R. A., & Sistermans, E. A. (2023). The cell-free DNA virome of 108,349 Dutch pregnant women. *Prenatal diagnosis*, 43(4), 448–456. <https://doi.org/10.1002/pd.6143>
172. Moustafa, A., Xie, C., Kirkness, E., Biggs, W., Wong, E., Turpaz, Y., Bloom, K., Delwart, E., Nelson, K. E., Venter, J. C., & Telenti, A. (2017). The blood DNA virome in 8,000 humans. *PLoS pathogens*, 13(3), e1006292. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006292>

173. Zemer, R., Kitay Cohen, Y., Naftaly, T., & Klein, A. (2008). Presence of hepatitis C virus DNA sequences in the DNA of infected patients. *European journal of clinical investigation*, 38(11), 845–848. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2008.02029.x>
174. Kaczorowska, J., Deijs, M., Klein, M., Bakker, M., Jebbink, M. F., Sparreboom, M., Kinsella, C. M., Timmerman, A. L., & van der Hoek, L. (2022). Diversity and Long-Term Dynamics of Human Blood Anelloviruses. *Journal of virology*, 96(11), e0010922. <https://doi.org/10.1128/jvi.00109-22>
175. Focosi, D., Spezia, P. G., Macera, L., Salvadori, S., Navarro, D., Lanza, M., Antonelli, G., Pistello, M., & Maggi, F. (2020). Assessment of prevalence and load of torquetenovirus viraemia in a large cohort of healthy blood donors. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 26(10), 1406–1410. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.01.011>
176. Zhong, S., Yeo, W., Lin, C. K., Lin, X. R., Tang, M. W., & Johnson, P. J. (2001). Quantitative and genotypic analysis of TT virus infection in Chinese blood donors. *Transfusion*, 41(8), 1001–1007. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.2001.41081001.x>
177. Kaczorowska, J., Cicilionytė, A., Timmerman, A. L., Deijs, M., Jebbink, M. F., van Goudoever, J. B., van Keulen, B. J., Bakker, M., & van der Hoek, L. (2022). Early-Life Colonization by Anelloviruses in Infants. *Viruses*, 14(5), 865. <https://doi.org/10.3390/v14050865>
178. Cebriá-Mendoza, M., Beamud, B., Andreu-Moreno, I., Arbona, C., Larrea, L., Díaz, W., Sanjuán, R., & Cuevas, J. M. (2023). Human Anelloviruses: Influence of Demographic Factors, Recombination, and Worldwide Diversity. *Microbiology spectrum*, 11(3), e0492822. <https://doi.org/10.1128/spectrum.04928-22>
179. Hilt, E. E., McKinley, K., Pearce, M. M., Rosenfeld, A. B., Zilliox, M. J., Mueller, E. R., Brubaker, L., Gai, X., Wolfe, A. J., & Schreckenberger, P. C. (2014). Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *Journal of clinical microbiology*, 52(3), 871–876. <https://doi.org/10.1128/JCM.02876-13>
180. Santiago-Rodriguez, T. M., Ly, M., Bonilla, N., & Pride, D. T. (2015). The human urine virome in association with urinary tract infections. *Frontiers in microbiology*, 6, 14. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00014>
181. Kiliç, A. O., Pavlova, S. I., Alpay, S., Kiliç, S. S., & Tao, L. (2001). Comparative study of vaginal Lactobacillus phages isolated from women in the United States and Turkey: prevalence, morphology, host range, and DNA homology. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*, 8(1), 31–39. <https://doi.org/10.1128/CDLI.8.1.31-39.2001>
182. Jakobsen, R. R., Haahr, T., Humaidan, P., Jensen, J. S., Kot, W. P., Castro-Mejia, J. L., Deng, L., Leser, T. D., & Nielsen, D. S. (2020). Characterization of the Vaginal DNA Virome in Health and Dysbiosis. *Viruses*, 12(10), 1143. <https://doi.org/10.3390/v12101143>
183. Ghose, C., Ly, M., Schwanemann, L. K., Shin, J. H., Atab, K., Barr, J. J., Little, M., Schooley, R. T., Chopyk, J., & Pride, D. T. (2019). The Virome of Cerebrospinal Fluid: Viruses Where We Once Thought There Were None. *Frontiers in microbiology*, 10, 2061. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02061>
184. Reyes, A., Blanton, L. V., Cao, S., Zhao, G., Manary, M., Trehan, I., Smith, M. I., Wang, D., Virgin, H. W., Rohwer, F., & Gordon, J. I. (2015). Gut DNA viromes of Malawian twins discordant for severe acute malnutrition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(38), 11941–11946. <https://doi.org/10.1073/pnas.1514285112>
185. Yang, K., Niu, J., Zuo, T., Sun, Y., Xu, Z., Tang, W., Liu, Q., Zhang, J., Ng, E. K. W., Wong, S. K. H., Yeoh, Y. K., Chan, P. K. S., Chan, F. K. L., Miao, Y., & Ng, S. C. (2021). Alterations in the Gut Virome in Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Gastroenterology*, 161(4), 1257–1269.e13. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.06.056>
186. Bikel, S., López-Leal, G., Cornejo-Granados, F., Gallardo-Becerra, L., García-López, R., Sánchez, F., Equihua-Medina, E., Ochoa-Romo, J. P., López-Contreras, B. E., Canizales-Quinteros, S., Hernández-Reyna, A., Mendoza-Vargas, A., & Ochoa-Leyva, A. (2021). Gut dsDNA virome shows diversity and richness alterations associated with childhood obesity and metabolic syndrome. *iScience*, 24(8), 102900. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102900>
187. Lang, S., Demir, M., Martin, A., Jiang, L., Zhang, X., Duan, Y., Gao, B., Wisplinghoff, H., Kasper, P., Roderburg, C., Tacke, F., Steffen, H. M., Goeser, T., Abalde, J. G., Tu, X. M., Looma, R., Stärkel, P., Pride, D., Fouts, D. E., & Schnabl, B. (2020). Intestinal Virome

Signature Associated With Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 159(5), 1839–1852. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.07.005>

188. Jiang, L., Lang, S., Duan, Y., Zhang, X., Gao, B., Chopyk, J., Schwanemann, L. K., Ventura-Cots, M., Bataller, R., Bosques-Padilla, F., Verna, E. C., Abraldes, J. G., Brown, R. S., Jr, Vargas, V., Altamirano, J., Caballería, J., Shawcross, D. L., Ho, S. B., Louvet, A., Lucey, M. R., ... Schnabl, B. (2020). Intestinal Virome in Patients With Alcoholic Hepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 72(6), 2182–2196. <https://doi.org/10.1002/hep.31459>
189. Qin, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhu, J., Zhang, F., Liang, S., Zhang, W., Guan, Y., Shen, D., Peng, Y., Zhang, D., Jie, Z., Wu, W., Qin, Y., Xue, W., Li, J., Han, L., Lu, D., Wu, P., ... Wang, J. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 490(7418), 55–60. <https://doi.org/10.1038/nature11450>
190. Ma, Y., You, X., Mai, G., Tokuyasu, T., & Liu, C. (2018). A human gut phage catalog correlates the gut phageome with type 2 diabetes. *Microbiome*, 6(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0410-y>
191. Chen, Q., Ma, X., Li, C., Shen, Y., Zhu, W., Zhang, Y., Guo, X., Zhou, J., & Liu, C. (2021). Enteric Phageome Alterations in Patients With Type 2 Diabetes. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 575084. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.575084>
192. Zhao, G., Vatanen, T., Droit, L., Park, A., Kostic, A. D., Poon, T. W., Vlamakis, H., Siljander, H., Härkönen, T., Hämäläinen, A. M., Peet, A., Tillmann, V., Ilonen, J., Wang, D., Knip, M., Xavier, R. J., & Virgin, H. W. (2017). Intestinal virome changes precede autoimmunity in type I diabetes-susceptible children. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(30), E6166–E6175. <https://doi.org/10.1073/pnas.1706359114>
193. Cinek, O., Kramna, L., Lin, J., Oikarinen, S., Kolarova, K., Ilonen, J., Simell, O., Veijola, R., Autio, R., & Hyöty, H. (2017). Imbalance of bacteriome profiles within the Finnish Diabetes Prediction and Prevention study: Parallel use of 16S profiling and virome sequencing in stool samples from children with islet autoimmunity and matched controls. *Pediatric diabetes*, 18(7), 588–598. <https://doi.org/10.1111/medi.12468>
194. Vehik, K., Lynch, K. F., Wong, M. C., Tian, X., Ross, M. C., Gibbs, R. A., Ajami, N. J., Petrosino, J. F., Rewers, M., Toppari, J., Ziegler, A. G., She, J. X., Lernmark, A., Akolkar, B., Hagopian, W. A., Schatz, D. A., Krischer, J. P., Hyöty, H., Lloyd, R. E., & TEDDY Study Group (2019). Prospective virome analyses in young children at increased genetic risk for type 1 diabetes. *Nature medicine*, 25(12), 1865–1872. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0667-0>
195. Tetz, G., Brown, S. M., Hao, Y., & Tetz, V. (2019). Type 1 Diabetes: an Association Between Autoimmunity, the Dynamics of Gut Amyloid-producing *E. coli* and Their Phages. *Scientific reports*, 9(1), 9685. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46087-x>
196. Wook Kim, K., Allen, D. W., Briese, T., Couper, J. J., Barry, S. C., Colman, P. G., Cotterill, A. M., Davis, E. A., Giles, L. C., Harrison, L. C., Harris, M., Haynes, A., Horton, J. L., Isaacs, S. R., Jain, K., Lipkin, W. I., Morahan, G., Morbey, C., Pang, I. C. N., Papenfuss, A. T., ... ENDIA Study Group (2019). Distinct Gut Virome Profile of Pregnant Women With Type 1 Diabetes in the ENDIA Study. *Open forum infectious diseases*, 6(2), ofz025. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz025>
197. Tomofuji, Y., Kishikawa, T., Maeda, Y., Ogawa, K., Nii, T., Okuno, T., Oguro-Igashira, E., Kinoshita, M., Yamamoto, K., Sonehara, K., Yagita, M., Hosokawa, A., Motooka, D., Matsumoto, Y., Matsuoka, H., Yoshimura, M., Ohshima, S., Nakamura, S., Inohara, H., Mochizuki, H., ... Okada, Y. (2022). Whole gut virome analysis of 476 Japanese revealed a link between phage and autoimmune disease. *Annals of the rheumatic diseases*, 81(2), 278–288. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221267>
198. Lamberto I, Gunst K, Müller H, Zur Hausen H, de Villiers EM. Mycovirus-like DNA virus sequences from cattle serum and human brain and serum samples from multiple sclerosis patients. *Genome Announc*. 2014 Aug 28;2(4):e00848-14. doi: 10.1128/genomeA.00848-14. PMID: 25169858; PMCID: PMC4148726.
199. Mangalea, M. R., Paez-Espino, D., Kieft, K., Chatterjee, A., Chriswell, M. E., Seifert, J. A., Feser, M. L., Demoruelle, M. K., Sakatos, A., Anantharaman, K., Deane, K. D., Kuhn, K. A., Holers, V. M., & Duerkop, B. A. (2021). Individuals at risk for rheumatoid arthritis harbor

- differential intestinal bacteriophage communities with distinct metabolic potential. *Cell host & microbe*, 29(5), 726–739.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.03.020>
200. Chen, C., Yan, Q., Yao, X., Li, S., Lv, Q., Wang, G., Zhong, Q., Tang, F., Liu, Z., Huang, Y., An, Y., Zhou, J., Zhang, Q., Zhang, A., Ullah, H., Zhang, Y., Liu, C., Zhu, D., Li, H., Sun, W., ... Ma, W. (2023). Alterations of the gut virome in patients with systemic lupus erythematosus. *Frontiers in immunology*, 13, 1050895. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1050895>
  201. Norman, J. M., Handley, S. A., Baldrige, M. T., Droit, L., Liu, C. Y., Keller, B. C., Kambal, A., Monaco, C. L., Zhao, G., Fleshner, P., Stappenbeck, T. S., McGovern, D. P., Keshavarzian, A., Mutlu, E. A., Sauk, J., Gevers, D., Xavier, R. J., Wang, D., Parkes, M., & Virgin, H. W. (2015). Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell*, 160(3), 447–460. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.002>
  202. Fernandes, M. A., Verstraete, S. G., Phan, T. G., Deng, X., Stekol, E., LaMere, B., Lynch, S. V., Heyman, M. B., & Delwart, E. (2019). Enteric Virome and Bacterial Microbiota in Children With Ulcerative Colitis and Crohn Disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 68(1), 30–36. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002140>
  203. Clooney, A. G., Sutton, T. D. S., Shkoporov, A. N., Holohan, R. K., Daly, K. M., O'Regan, O., Ryan, F. J., Draper, L. A., Plevy, S. E., Ross, R. P., & Hill, C. (2019). Whole-Virome Analysis Sheds Light on Viral Dark Matter in Inflammatory Bowel Disease. *Cell host & microbe*, 26(6), 764–778.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.10.009>
  204. Pérez-Brocal, V., García-López, R., Nos, P., Beltrán, B., Moret, I., & Moya, A. (2015). Metagenomic Analysis of Crohn's Disease Patients Identifies Changes in the Virome and Microbiome Related to Disease Status and Therapy, and Detects Potential Interactions and Biomarkers. *Inflammatory bowel diseases*, 21(11), 2515–2532. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000549>
  205. Zuo, T., Lu, X. J., Zhang, Y., Cheung, C. P., Lam, S., Zhang, F., Tang, W., Ching, J. Y. L., Zhao, R., Chan, P. K. S., Sung, J. J. Y., Yu, J., Chan, F. K. L., Cao, Q., Sheng, J. Q., & Ng, S. C. (2019). Gut mucosal virome alterations in ulcerative colitis. *Gut*, 68(7), 1169–1179. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-318131>
  206. Kettunen, J. (2020). Whole blood virome in rheumatoid arthritis (Master's thesis). <https://trepo.tuni.fi/handle/10024/120622>
  207. Lindfors, K., Lin, J., Lee, H. S., Hyöty, H., Nykter, M., Kurppa, K., Liu, E., Koletzko, S., Rewers, M., Hagopian, W., Toppari, J., Ziegler, A. G., Akolkar, B., Krischer, J. P., Petrosino, J. F., Lloyd, R. E., Agardh, D., & TEDDY Study Group (2020). Metagenomics of the faecal virome indicate a cumulative effect of enterovirus and gluten amount on the risk of coeliac disease autoimmunity in genetically at risk children: the TEDDY study. *Gut*, 69(8), 1416–1422. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319809>
  208. Szczawinska-Poplonyk, A., Kycler, Z., Pietrucha, B., Heropolitanska-Pliszka, E., Breborowicz, A., & Gerreth, K. (2011). The hyperimmunoglobulin E syndrome--clinical manifestation diversity in primary immune deficiency. *Orphanet journal of rare diseases*, 6, 76. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-76>
  209. Tirosh, O., Conlan, S., Deming, C., Lee-Lin, S. Q., Huang, X., NISC Comparative Sequencing Program, Su, H. C., Freeman, A. F., Segre, J. A., & Kong, H. H. (2018). Expanded skin virome in DOCK8-deficient patients. *Nature medicine*, 24(12), 1815–1821. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0211-7>
  210. Monaco, C. L., Gootenberg, D. B., Zhao, G., Handley, S. A., Ghebremichael, M. S., Lim, E. S., Lankowski, A., Baldrige, M. T., Wilen, C. B., Flagg, M., Norman, J. M., Keller, B. C., Luévano, J. M., Wang, D., Boum, Y., Martin, J. N., Hunt, P. W., Bangsberg, D. R., Siedner, M. J., Kwon, D. S., ... Virgin, H. W. (2016). Altered Virome and Bacterial Microbiome in Human Immunodeficiency Virus-Associated Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Cell host & microbe*, 19(3), 311–322. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.02.011>
  211. Li, Y., Altan, E., Pilcher, C., Hartogensis, W., Hecht, F. M., Deng, X., & Delwart, E. (2020). Semen virome of men with HIV on or off antiretroviral treatment. *AIDS (London, England)*, 34(6), 827–832. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002497>
  212. Liang, G., Conrad, M. A., Kelsen, J. R., Kessler, L. R., Breton, J., Albenberg, L. G., Marakos, S., Galgano, A., Devas, N., Erlichman, J., Zhang, H., Mattei, L., Bittinger, K., Baldassano, R. N., & Bushman, F. D. (2020). Dynamics of the Stool Virome in Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & colitis*, 14(11), 1600–1610. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa094>

213. De Vlaminck, I., Khush, K. K., Strehl, C., Kohli, B., Luikart, H., Neff, N. F., Okamoto, J., Snyder, T. M., Cornfield, D. N., Nicolls, M. R., Weill, D., Bernstein, D., Valantine, H. A., & Quake, S. R. (2013). Temporal response of the human virome to immunosuppression and antiviral therapy. *Cell*, 155(5), 1178–1187. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.10.034>
214. Young, J. C., Chehoud, C., Bittinger, K., Bailey, A., Diamond, J. M., Cantu, E., Haas, A. R., Abbas, A., Frye, L., Christie, J. D., Bushman, F. D., & Collman, R. G. (2015). Viral metagenomics reveal blooms of anelloviruses in the respiratory tract of lung transplant recipients. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 15(1), 200–209. <https://doi.org/10.1111/ajt.13031>
215. Vu, D. L., Cordey, S., Simonetta, F., Brito, F., Docquier, M., Turin, L., van Delden, C., Boely, E., Dantin, C., Pradier, A., Roosnek, E., Chalandon, Y., Zdobnov, E. M., Masouridi-Levrat, S., & Kaiser, L. (2019). Human pegivirus persistence in human blood virome after allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 25(2), 225–232. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.05.004>
216. Legoff, J., Resche-Rigon, M., Bouquet, J., Robin, M., Naccache, S. N., Mercier-Delarue, S., Federman, S., Samayoa, E., Rousseau, C., Piron, P., Kapel, N., Simon, F., Socié, G., & Chiu, C. Y. (2017). The eukaryotic gut virome in hematopoietic stem cell transplantation: new clues in enteric graft-versus-host disease. *Nature medicine*, 23(9), 1080–1085. <https://doi.org/10.1038/nm.4380>
217. Li, J., Zhao, F., Wang, Y., Chen, J., Tao, J., Tian, G., Wu, S., Liu, W., Cui, Q., Geng, B., Zhang, W., Weldon, R., Auguste, K., Yang, L., Liu, X., Chen, L., Yang, X., Zhu, B., & Cai, J. (2017). Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*, 5(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0222-x>
218. Han, M., Yang, P., Zhong, C., & Ning, K. (2018). The Human Gut Virome in Hypertension. *Frontiers in microbiology*, 9, 3150. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03150>
219. Jie, Z., Xia, H., Zhong, S. L., Feng, Q., Li, S., Liang, S., Zhong, H., Liu, Z., Gao, Y., Zhao, H., Zhang, D., Su, Z., Fang, Z., Lan, Z., Li, J., Xiao, L., Li, J., Li, R., Li, X., Li, F., ... Kristiansen, K. (2017). The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature communications*, 8(1), 845. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00900-1>
220. Guo, L., Hua, X., Zhang, W., Yang, S., Shen, Q., Hu, H., Li, J., Liu, Z., Wang, X., Wang, H., Zhou, C., & Cui, L. (2017). Viral metagenomics analysis of feces from coronary heart disease patients reveals the genetic diversity of the Microviridae. *Virologica Sinica*, 32(2), 130–138. <https://doi.org/10.1007/s12250-016-3896-0>
221. Willner, D., Furlan, M., Schmieder, R., Grasis, J. A., Pride, D. T., Relman, D. A., Angly, F. E., McDole, T., Mariella, R. P., Jr, Rohwer, F., & Haynes, M. (2011). Metagenomic detection of phage-encoded platelet-binding factors in the human oral cavity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108 Suppl 1(Suppl 1), 4547–4553. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000089107>
222. Delhaes, L., Monchy, S., Fréalle, E., Hubans, C., Salleron, J., Leroy, S., Prevotat, A., Wallet, F., Wallaert, B., Dei-Cas, E., Sime-Ngando, T., Chabé, M., & Viscogliosi, E. (2012). The airway microbiota in cystic fibrosis: a complex fungal and bacterial community--implications for therapeutic management. *PloS one*, 7(4), e36313. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036313>
223. Coffey, M. J., Low, I., Stelzer-Braid, S., Wemheuer, B., Garg, M., Thomas, T., Jaffe, A., Rawlinson, W. D., & Ooi, C. Y. (2020). The intestinal virome in children with cystic fibrosis differs from healthy controls. *PloS one*, 15(5), e0233557. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233557>
224. van Winkelhoff, A. J., Herrera, D., Oteo, A., & Sanz, M. (2005). Antimicrobial profiles of periodontal pathogens isolated from periodontitis patients in The Netherlands and Spain. *Journal of clinical periodontology*, 32(8), 893–898. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00782.x>
225. Nakatsu, G., Zhou, H., Wu, W. K. K., Wong, S. H., Coker, O. O., Dai, Z., Li, X., Szeto, C. H., Sugimura, N., Lam, T. Y., Yu, A. C., Wang, X., Chen, Z., Wong, M. C., Ng, S. C., Chan, M. T. V., Chan, P. K. S., Chan, F. K. L., Sung, J. J., & Yu, J. (2018). Alterations in Enteric Virome Are Associated With Colorectal Cancer and Survival Outcomes. *Gastroenterology*, 155(2), 529–541.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.018>

- 226.** Phan, T. G., Vo, N. P., Bonkougou, I. J., Kapoor, A., Barro, N., O'Ryan, M., Kapusinszky, B., Wang, C., & Delwart, E. (2012). Acute diarrhea in West African children: diverse enteric viruses and a novel parvovirus genus. *Journal of virology*, 86(20), 11024–11030. <https://doi.org/10.1128/JVI.01427-12>
- 227.** David, L. A., Weil, A., Ryan, E. T., Calderwood, S. B., Harris, J. B., Chowdhury, F., Begum, Y., Qadri, F., LaRocque, R. C., & Turnbaugh, P. J. (2015). Gut microbial succession follows acute secretory diarrhea in humans. *mBio*, 6(3), e00381-15. <https://doi.org/10.1128/mBio.00381-15>
- 228.** Li, S. S., Zhu, A., Benes, V., Costea, P. I., Hercog, R., Hildebrand, F., Huerta-Cepas, J., Nieuwdorp, M., Salojärvi, J., Voigt, A. Y., Zeller, G., Sunagawa, S., de Vos, W. M., & Bork, P. (2016). Durable coexistence of donor and recipient strains after fecal microbiota transplantation. *Science (New York, N.Y.)*, 352(6285), 586–589. <https://doi.org/10.1126/science.aad8852>
- 229.** Zuo, T., Wong, S. H., Lam, K., Lui, R., Cheung, K., Tang, W., Ching, J. Y. L., Chan, P. K. S., Chan, M. C. W., Wu, J. C. Y., Chan, F. K. L., Yu, J., Sung, J. J. Y., & Ng, S. C. (2018). Bacteriophage transfer during faecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infection is associated with treatment outcome. *Gut*, 67(4), 634–643. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-313952>
- 230.** Chehoud, C., Dryga, A., Hwang, Y., Nagy-Szakal, D., Hollister, E. B., Luna, R. A., Versalovic, J., Kellermayer, R., & Bushman, F. D. (2016). Transfer of Viral Communities between Human Individuals during Fecal Microbiota Transplantation. *mBio*, 7(2), e00322. <https://doi.org/10.1128/mBio.00322-16>
- 231.** Manrique, P., Zhu, Y., van der Oost, J., Herrema, H., Nieuwdorp, M., de Vos, W. M., & Young, M. (2021). Gut bacteriophage dynamics during fecal microbial transplantation in subjects with metabolic syndrome. *Gut microbes*, 13(1), 1–15. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1897217>
- 232.** Viral metagenomics enables accurate detection of viral pathogens in amniotic fluid samples from pregnant women with suspicion of congenital infection. *Journal of medical virology*, 95(9), e29045. <https://doi.org/10.1002/jmv.29045>

Université de Lille

UFR3S-Pharmacie

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Année Universitaire 2024/2025

**Nom : OUAFI**

**Prénom : Mahdi**

**Titre de la thèse : Virome humain : description et interactions avec l'hôte**

**Mots-clés : virus, virome humain, métagénomique, physiopathologie**

---

**Résumé :**

Les virus sont retrouvés en grande quantité dans tout type d'environnement et sont capables d'infecter tous les organismes procaryotes ou eucaryotes. Le corps humain ne fait pas exception et à ce titre, chacun de ses sites anatomiques ainsi que les différents composants de son microbiote peuvent être infectés par une impressionnante diversité de virus. C'est l'ensemble de cette communauté virale, infectant les cellules bactériennes, d'archées, fongiques, de plantes, de parasites, et humaines que l'on nomme virome humain.

L'essor de ce domaine d'étude fait suite à des innovations majeures des techniques de séquençage, notamment la métagénomique et a permis de mettre en évidence des variations majeures du virome en fonction du site de prélèvement et des individus.

Cette thèse est une revue de la littérature comportant une description de l'ensemble des composants du virome humain, des méthodes d'étude utilisées, des variations observées en fonction de plusieurs facteurs y compris anatomiques, environnementaux, et des associations ou hypothèses physiopathologiques actuellement évoquées.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Professeur Anne Goffard, PU-PH, Université de Lille, CHU de Lille

**Assesseurs :** Docteur Olivier Gaillot, MCU-PH, Université de Lille, CHU de Lille  
Professeur Emmanuel Faure, PU-PH, Université de Lille, CHU de Lille  
Docteur Pauline Coulon, PH, CHU de Lille

**Directeur :** Docteur Enagnon Kazali Alidjinou, MCU-PH, Université de Lille, CHU de Lille