

Virome de la peau

Human skin virome

C. Deback¹, L. Molet²

(¹ Inserm U996 Immunorégulation, chimiokines et persistance virale, Clamart; service de virologie, hôpitaux universitaires Paris-Sud, hôpital Paul-Brousse, Villejuif; ² Inserm U996 Immunorégulation, chimiokines et persistance virale, Clamart)

Mots-clés : Peau • Virome • Papillomavirus • Polyomavirus.

Keywords : Skin • Virome • Papillomavirus • Polyomavirus.

Jusqu'à très récemment, les virus étaient considérés comme des pathogènes responsables d'infections parfois graves à l'échelle individuelle, voire de redoutables pandémies humaines à l'échelle mondiale. Depuis quelques années, la mise en évidence, notamment au niveau de la peau, d'un contingent de virus résidents, composant ainsi une "flore virale" – terme jusqu'alors réservé aux procaryotes –, met en perspective des relations symbiotiques entre les virus cutanés et leurs hôtes. En effet, les récentes études sur le microbiote ont révélé qu'à l'instar des bactéries, levures et champignons qui peuplent nos organismes à l'état commensal, les virus en sont une composante fondamentale et paradoxalement méconnue (1). À la lumière des dernières observations, de nombreux virus auraient la capacité d'établir chez leur hôte des infections persistantes, dont on ne sait pas avec certitude si elles sont chroniques ou latentes, sans provoquer aucune manifestation dermatologique apparente. Désormais, on admet que tout individu héberge au niveau du revêtement cutané une multitude de virus, lesquels constituent un "virome" individuel, dont le rôle et les aspects physiologiques sont à explorer. En proportion, les virus qui s'expriment cliniquement au niveau cutané sont en somme loin d'être majoritaires.

Composition du virome cutané

Les récentes études de métagénomique ont mis en évidence des viromes spécifiques, selon leur localisation anatomique, du tube digestif, de la peau, des voies respiratoires, du sang circulant ou encore de la sphère génitale. Le virome cutané, prélevé par écouvillonnage de la peau des individus décrits comme étant en bonne santé, c'est-à-dire sans lésion dermatologique apparente, est composé d'une multitude de virus à ADN bicaténaire ou monocaténaire. Ces virus appartiennent aux familles des bactériophages et des *Papillomaviridae*, *Polyomaviridae*, *Adenoviridae*, *Anelloviridae*, et *Circoviridae* (tableau I, p. 180) [1, 2].

La description de génomes viraux à la surface de la peau ne permet pas de juger de la nature structurale ni de l'état réplcatif de ces virus. S'il s'agit d'ADN issu d'infections latentes non exprimées, c'est-à-dire sans réplication virale active, et transporté de manière passive lors du renouvellement de l'épithélium cutané, puis dans les kératinocytes desquamés ou bien de réelles infections chroniques actives avec production de virions entiers et infectieux dans les couches différenciées supérieures des épithéliums, sont des questions non encore résolues.

Les études longitudinales des viromes, c'est-à-dire pour un individu au cours du temps, sont peu nombreuses. Celles-ci s'accordent cependant pour avancer que la plupart des ADN viraux détectés à la surface de la peau sont caractérisés par une relative stabilité dans le temps; ils déterminent ainsi un virome propre dans sa composition à chaque individu (3). D'autres génomes viraux inconstamment détectés durant les tests séquentiels seraient eux, à l'inverse, le reflet d'infections transitoires ou d'artéfacts dus à des contaminants environnementaux. Les études de métagénomique montrent que la composition du virome à la surface de la peau saine varie, de manière intra-individuelle, en fonction de la localisation anatomique et aussi de la nature couverte ou non par des vêtements de la zone cutanée considérée, laissant suggérer une adaptation fonctionnelle fine du virome selon l'exposition à l'environnement, au soleil ou à d'autres agents physiques ou physiologiques, comme la température, l'humidité sudorale ou la production de sébum. Ainsi, la peau de la paume de la main, de même que les zones riches en glandes sébacées ou non couvertes seraient significativement plus riches en séquences de papillomavirus humains (HPV) par rapport à d'autres localisations cutanées testées (1).

Rôle du virome cutané

La persistance d'une infection virale est couramment corrélée à un processus infectieux délétère: par exemple, on sait qu'une infection chronique du col de l'utérus par un HPV à haut risque oncogène, c'est-à-dire l'incapacité d'une clairance virale, est un facteur de risque pour le développement d'un cancer. La persistance silencieuse des virus cutanés soulève des interrogations quant à leur relevance biologique. La tolérance du virome par un individu est un argument pour penser que cette "flore virale" pourrait dans ce cas être bénéfique pour l'hôte qui

Tableau I. Virus résidents de la peau saine et leurs principales expressions pathologiques.

Famille virale Structure génomique	Genre(s)/espèces les plus fréquentes	Prévalence chez les sujets sains	Pathogénie, manifestations cliniques possibles bénignes et graves
Bactériophages <i>Caudovirales</i>	Phages des Propionibacterium, Staphylococcus et Corynebacterium	Ces bactériophages sont universels (99 % des échantillons cutanés sont positifs) et abondants (de 9 à 51 % des reads), particulièrement au niveau naso-facial	Inconnues
ADN double brin	Myoviridae, Siphoviridae et Podoviridae		
ADN simple brin	Inoviridae, Microviridae		
Papillomaviridae ADN double brin	Bêta-HPV Gamma-HPV Alpha-HPV Mu-HPV Nu-HPV	Les HPV cutanés sont ubiquitaires, les individus sont infectés quelques jours après leur naissance Dans les études de métagénomique, plus de 60 % des adultes sains sont porteurs de 1 à 17 génotypes identifiés (des bêta- et gamma-HPV essentiellement) à la surface de la peau saine	Formes bénignes • Verrues vulgaires, planes, palmo-plantaires : - bêta-HPV-2, 27, 57... - gamma-HPV-4, 60, 65... - mu-HPV : HPV-1, 63... Formes graves • Épidermodysplasie verruciforme (bêta-HPV-5, 8, 50) • Kératose actinique • Carcinome basocellulaire • Carcinome spinocellulaire : - bêta-1 (HPV-8), - bêta-2 (HPV-15, 17, 38), - bêta-3 (HPV-49, 76), - bêta-4 (HPV-92)
Polyomaviridae ADN double brin	Polyomavirus de Merkel (MCPyV) Polyomavirus humains 6, 7, 9 (HPyV6, 7, 9) Polyomavirus associé à la trichodysplasie spinulosa (TSPyV)	L'ADN de MCPyV est détectable à la surface de la peau saine de 80 % des adultes et des enfants Les polyomavirus cutanés sont ubiquitaires : séroprévalence de 17 (HPyV9) à 99 % (HPyV10) dans la population générale	Formes bénignes Expression clinique peu étudiée Formes graves Carcinome à cellules de Merkel (MCPyV)
Poxviridae ADN double brin	Molluscum contagiosum virus (MOCV)	Description inconstante selon les individus et les localisations anatomiques dans les études de métagénomique	Formes bénignes Molluscum contagiosum
Anneloviridae ADN simple brin	Gyrovirus humain (HGyV)	Prévalence non connue	Inconnues
Parvoviridae ADN simple brin	Érythrovirus B19 Tétraparvovirus 4 (PARV4)	Persistance virale mal connue. L'ADN de ces virus est détectable dans ~ 25 % des biopsies cutanées (adultes sains)	B19 : éruption maculo-papuleuse au cours de la primo-infection ou mégalérythème épidémique PARV4 : inconnues
Circoviridae ADN simple brin	Genre cyclovirus	Prévalence non connue Le portage des circovirus peut représenter jusqu'à 7 % des reads dans les études de métagénomique	Inconnues

la porte, au même titre que le contingent bactérien. Certains auteurs formulent l'hypothèse que ces virus résidents, avantageusement tolérés, sont des senseurs de l'immunité antivirale innée via l'activation des TLR (*Toll-Like Receptor*) 7 et TLR9, en promouvant la sécrétion d'interféron (IFN- β), de cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et IL-1 β) et de chimiokines (IL-8 et CXCL10). Cette stimulation positive permanente serait la clé

d'une défense par immunité croisée contre l'envahissement par des agents viraux pathogènes (4). Le rôle du virome cutané est encore peu étudié. Plusieurs questions passionnantes sont à élucider : les virus résidents protègent-ils d'infections par des virus plus agressifs ? Participent-ils à l'homéostasie et à la tolérance microbiologique de la peau et des muqueuses ? Participent-ils au développement et à l'équilibre de l'immunité ?

Expression clinique des virus de la peau et des muqueuses

Papillomavirus

Les HPV représentent la composante la plus importante du virome cutané eucaryote. Ils forment une grande famille de virus qui compte à ce jour plus de 200 génotypes répertoriés en 5 genres alpha-, bêta-, gamma-, mu- et nu-HPV. Les papillomavirus sont doués d'un tropisme sélectif pour les kératinocytes. Les HPV sont connus pour être responsables d'infections, le plus souvent bénignes, de la peau et des muqueuses, parmi lesquelles des verrues cutanées, touchant 7 à 10 % de la population générale, et des condylomes (ou verrues génitales), dont l'incidence est en constante augmentation dans les pays développés. Certains d'entre eux, comme les alpha-HPV-16, alpha-HPV-18 et apparentés, ont un pouvoir oncogène aujourd'hui démontré. Ces virus oncogènes sont paradoxalement sans conséquence pour 97 % des individus infectés. Mais, étant ubiquitaires, ils ont un impact lourd en santé publique : ils infectent 660 millions de personnes dans le monde et sont impliqués dans 99 % des cancers du col de l'utérus, 90 % des cancers du canal anal, jusqu'à 40 % des cancers du pénis et 36 % des cancers des voies aéro-digestives supérieures [5].

Historiquement, le premier génome d'HPV cloné à partir d'une verrue cutanée fut celui de mu-HPV-1, dont la séquence complète a été élucidée en 1982. Depuis cette date, et récemment grâce aux séquenceurs à haut débit, le nombre d'HPV ne cesse d'augmenter avec l'enregistrement de nouveaux papillomavirus qui porteraient leur nombre à plus de 400 [6]. À la surface de la peau saine, les HPV les plus nombreux appartiennent aux genres alpha, bêta et gamma détectés chez respectivement 41 %, 76 % et 76 % des individus, bien qu'en réalité, à ce jour, la majorité des séquences détectées correspondent à des papillomavirus inconnus et non classés. Il est probable que les HPV cutanés infectent les êtres humains tôt dans l'enfance et que la transmission a lieu initialement à l'intérieur du cercle familial ; 75 % des génotypes détectés chez des enfants de moins de 1 an le sont aussi chez leurs parents [7]. Réalisant des infections multiples persistantes, chaque individu peut ainsi être porteur simultanément de 1 à 17 génotypes différents à un instant donné. L'histoire naturelle et la physiopathologie des bêta- et gamma-HPV cutanés sont imparfaitement connues. Ces virus, qui sont apparus il y a plus de 350 millions d'années et qui ont coévolué avec les vertébrés, dont l'espèce humaine, ont parfois été décrits comme des virus défectifs. En définitive, il semble que la pathogénie de ces HPV doit tenir compte du terrain, du site d'infection et du microenvironnement cutané dans lesquels ils s'expriment. Leur expression clinique se traduit habituellement par des verrues vulgaires (HPV-2, HPV-27, HPV-57), des verrues planes (HPV-3, HPV-10) ou des myrmécies décrivant des lésions palmoplantaires profondes et souvent douloureuses. Peu sévères chez les immunocompétents, les papillomatoses

cutanées et muqueuses sont plus fréquentes et volontiers plus agressives chez les patients immunodéprimés. Après une greffe d'organe, les incidences des carcinomes basocellulaires et spinocellulaires de la peau – possiblement déclenchés par des bêta-HPV – sont multipliées par 10 et par 100 respectivement par rapport à la population générale et augmentent proportionnellement avec la durée et l'intensité de l'immuno-dépression [8, 9]. Chez les personnes infectées par le VIH, l'incidence des papillomatoses ano-génitales augmente également avec le degré d'immuno-dépression qui accroît la sévérité des lésions et le risque de progression vers une néoplasie [10], alors que l'impact fonctionnel des infections cutanées persistantes à bêta- et gamma-HPV est peu documenté.

Par ailleurs, ces HPV sont responsables de manifestations cliniques particulières au cours de maladies rares, qu'il convient d'évoquer devant tout patient, enfant, adolescent ou adulte, présentant des papillomatoses étendues, durables ou de sémiologie atypique. L'apparition anormale en nombre de verrues cutanées ou muqueuses doit faire soupçonner l'existence d'un syndrome d'immunodéficience primaire [11]. Parmi les syndromes à évoquer, l'épidermodysplasie verruciforme est une maladie autosomique récessive rare causée par des mutations homozygotes des gènes *EVER1* et *EVER2*, impliqués dans l'homéostasie du zinc dans les lymphocytes et les kératinocytes. Les patients atteints de ce syndrome développent des verrues planes ou d'allure pityriasique, dans les zones les plus exposées au soleil, lesquelles dégénèrent en cancer dans 30 à 50 % des cas. Les bêta-HPV-5 et bêta-HPV-8 sont retrouvés dans 90 % des lésions cancéreuses avec des charges virales particulièrement importantes (de 100 à 300 copies de génome par cellule). Une susceptibilité aux infections par HPV se traduisant par une profusion de verrues vulgaires ou planes peut être un symptôme cardinal révélant un syndrome WHIM (acronyme pour désigner un syndrome incluant la présence de verrues [Warts], une hypogammaglobulinémie [H], des infections bactériennes à répétition [I] et une neutropénie avec moelle hyperplasique [myélotaxie, M]) dû à des mutations affectant le gène *CXCR4* codant le récepteur de la chimiokine *CXCL12*, un déficit en *GATA2* ou un déficit en *DOCK 8* (*Dedicator of cytokinesis 8*), ou encore un déficit immunitaire combiné des cellules B et T associé à une élévation des immunoglobulines E (IgE) [tableau II, p. 182].

Enfin, bien que controversée, une association entre HPV et cancer de la peau a été formalisée dans des études cas-contrôles récentes [12]. Le risque de carcinome spinocellulaire augmenterait en fonction de 2 marqueurs viraux : la détection d'ADN de bêta-HPV au niveau de la peau saine et le titre des anticorps spécifiques anti-bêta-HPV sériques. Certains génotypes apparaissent positivement associés à un risque plus élevé de carcinome spinocellulaire et sont proposés par les auteurs comme des cibles intéressantes pour le développement de vaccins préventifs des cancers de la peau dans les populations à risque [tableau I] [13].

Tableau II. Exemples d'immunodéficits primaires marqués par des papillomatoses cutanéomuqueuses étendues ou atypiques (d'après [11]).

Syndrome	Gène muté	Autres signes cliniques associés	Principaux signes biologiques
Épidermodysplasie verruciforme	<i>EVER 1</i> et <i>EVER 2</i>		
WHIM*	<i>CXCR4</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Infections bactériennes à répétition (respiratoires, ORL, etc.) • Infections à HSV, VZV 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypogammaglobulinémie • Neutropénie avec moelle hyperplasique • Lymphopénie B et T • Anergie cutanée
Syndrome hyper-IgE	<i>DOCK8</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Infections bactériennes à répétition (respiratoires, ORL, etc.) • Infections à HSV, VZV, Molluscum contagiosum • Autres : Eczéma, allergies alimentaires, asthme 	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation des IgE • Diminution des IgM • Éosinophilie • Lymphopénie B • Lymphopénie T NK
Lymphopénie CD4 idiopathique	Inconnu	<ul style="list-style-type: none"> • Infections opportunistes à germes banals ou à mycobactéries atypiques, cryptocoques, candidoses histoplasmose, HSV • Autre : Auto-immunité 	Lymphopénie CD4 < 300/mm ³
Déficit en <i>GATA2</i> MonoMAC Syndrome d'Emberger	<i>GATA2</i> <i>GATA2 binding protein</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Infections opportunistes à germes banals ou à mycobactéries atypiques, cryptocoques, candidoses histoplasmose, HSV, VZV EBV • Autres : Myélodysplasie, leucémie, phénomènes thromboemboliques, hypertension artérielle pulmonaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Monocytopénie profonde • Lymphopénie B • Lymphopénie T NK

* Pour : verrues (Warts), hypogammaglobulinémie (H), infections bactériennes à répétition (I) et neutropénie avec moelle hyperplasique (myélotaxie) [M].

Cependant, en dehors d'un rôle aux phases initiales d'un processus de type "hit and run" (frapper et disparaître) de certains génotypes et en association avec des lésions de l'ADN cellulaire causées par les ultraviolets, le rôle de ces virus dans l'oncogenèse n'est pas communément admis. En effet, les résultats sont contradictoires ; les charges virales dans les tumeurs sont parfois faibles et, quelquefois, aucune transcription virale n'est mise en évidence. Il faut noter qu'en l'absence de marqueurs différentiels, la frontière entre commensalisme et pathogénie est difficile à définir pour ces nombreux virus et les interprétations sont sujettes à caution dans les études cliniques non contrôlées.

Polyomavirus cutanés

Les polyomavirus sont des virus eux aussi ubiquitaires et des représentants fréquents du virome cutané normal. Ils constituent une large famille de petits virus à ADN et infectent de nombreux vertébrés. Dans l'espèce humaine, on en compte au moins 13 genres, parmi lesquels les polyomavirus BK (BKPyV), JC (JCPyV), KI (KIPyV) et WU (WuPyV), connus pour être respectivement responsables d'infections de l'urothélium chez les patients greffés, de leucoencéphalite chez les immunodéprimés et d'infections communautaires digestives et respiratoires chez les greffés et les immunodéprimés. En 2008, la mise en évidence d'une association entre le polyomavirus de Merkel (MCPyV) et le carcinome à cellules de Merkel, une tumeur cutanée d'origine neuroendocrine, rare mais particulièrement agressive, a fait naître un intérêt pour

cette famille de virus. Le MCPyV réside de manière régulière au sein du virome cutané des êtres humains ; son génome est détectable en faible quantité à la surface de la peau saine de 80 % des adultes et des enfants. L'expression de ce virus change en fonction de l'âge : les charges virales de MCPyV augmentent considérablement chez les personnes âgées, surtout au niveau des zones cutanées exposées au soleil. Elles sont significativement plus élevées encore sur la peau saine des patients atteints d'un carcinome de Merkel [14]. Depuis la découverte du MCPyV, la famille des polyomavirus s'est agrandie avec l'identification de nouveaux polyomavirus humains, dont certains à tropisme cutané démontré et un autre à tropisme lymphocytaire, mais supposé intervenir dans des lésions cutanées. Il s'agit des polyomavirus humains 6, 7, 9 (HPyV6, 7, 9) et du polyomavirus associé à la trichodysplasie spinulosa (TSPyV). Les derniers polyomavirus décrits plus récemment au sein du virome digestif sont les HPyV10 (ou Malawi polyomavirus [MWPyV]), les HPyV11 (ou Saint Louis polyomavirus [STLPyV]), les HPyV12, et enfin les HPyV13 (New Jersey polyomavirus [NJPyV]). Ces "nouveaux" polyomavirus sont ubiquitaires : les études de séroprévalence menées au sein de la population générale montrent la présence d'anticorps spécifiques chez 17 % (HPyV9) à 99 % (HPyV10) des individus. De description très récente, contingents du virome normal cutané ou soupçonnés d'avoir un rôle dans l'oncogenèse de certaines tumeurs de la peau, l'histoire naturelle et le pouvoir pathogène de ces polyomavirus ne sont pas encore connus. Tout au plus, des formes répliquatives d'HPyV6 et d'HPyV7 ont été associées à des dyskératoses et à des prurits atypiques chez des patients immunodéprimés [15].

Poxvirus, circovirus et autres virus cutanés

Des virus de la famille des *Poxviridae*, comme le virus du *Molluscum contagiosum* (*Molluscum contagiosum virus* [MOCV]), sont d'une manière générale rapportés plutôt en faible quantité chez quelques individus sains quelle que soit la localisation cutanée testée (1). De nouveaux virus ont été récemment identifiés sur la peau saine : découvert en 2011, un gyrovirus humain (HGyV) appartenant à la famille des *Anneloviridae* serait présent sur la peau de 5% des individus (16). Ces petits virus à ADN monocaténaire sont proches des torquetenovirus (TTV) dont le genre est particulièrement abondant (jusqu'à 68%) au sein du virome plasmatique. D'autres petits virus à ADN monocaténaire de la famille des *Parvoviridae* sont présents dans la peau saine, comme l'érythrovirus B19, dont le génome est détectable dans les biopsies de peau saine de 25% des individus, et le tétraparvovirus humain PARV4 (retrouvé chez 8% des individus), bien que, comme pour le TTV, l'origine sanguine de ces virus ne soit pas exclue (17, 18). Au final, malgré la description récente des derniers taxons, les virus résidents de la peau sont loin d'avoir été tous répertoriés car, dans les études de métagénomique réalisées à partir de la purification spécifique de structures virioniques [VLP (*Virus Like Particule*)] – ce qui exclut en principe une contamination par de l'ADN artefactuel – 95% des données de séquençage à haut débit (*reads*) ne correspondent en réalité à aucune séquence génétique virale connue (1). Cette observation laisse supposer qu'il existe un nombre tout à fait considérable de séquences restant encore à identifier au sein de ce virome particulier, sans compter que les virus à ARN n'y ont pas encore été explorés.

Diagnostic virologique et méthodes d'identification

La biologie des HPV strictement humains est difficile à étudier ; il existe quelques modèles murins approchant. In vitro, il est possible de reproduire le cycle de réplication des alpha-HPV-16 et -18 dans des cultures organotypiques de kératinocytes (*figure*). Ces systèmes de culture 3D ne sont cependant pas opérants ni pour les alpha-HPV à bas risque ni pour les HPV cutanés. Ainsi, la connaissance de cette grande famille de virus s'est développée au rythme des évolutions technologiques successives appliquées à la génétique virale. En pratique médicale, la multitude de tests développés pour détecter les HPV muqueux à haut risque oncogène dans les frottis cervico-utérins (dits "tests HPV") repose sur la PCR et l'hybridation moléculaire sur des supports divers par des sondes spécifiques chromogéniques ou chimioluminescentes. La séquence consensus communément comprise dans le gène *L1* codant la protéine majeure de capsid est amplifiée à l'aide d'amorces optimisées au gré de la mise à jour des banques de séquences disponibles. Ces "tests HPV" permettent l'identification d'un nombre variable d'HPV et doivent comprendre les alpha-HPV-13 ou 14 à haut risque oncogène (HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68) pour

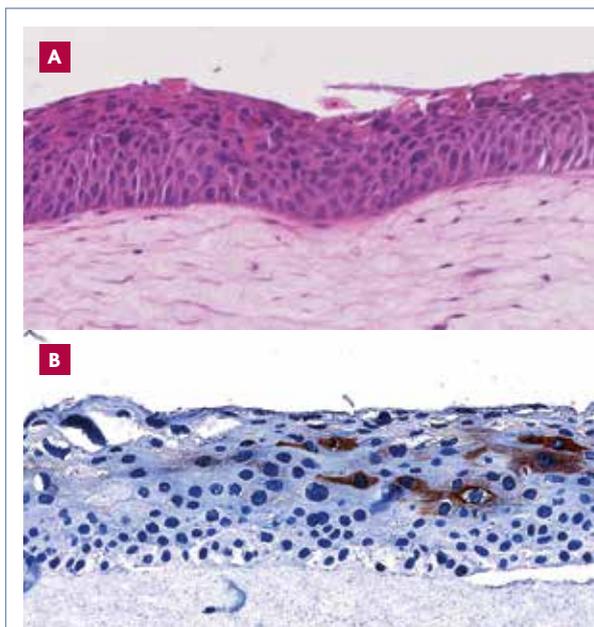


Figure. Culture 3D de kératinocytes humains in vitro sur un équivalent de derme constitué de fibroblastes inclus dans du collagène (A). Ce modèle supporte un cycle viral complet d'HPV-18, un alpha-HPV à haut risque oncogène (coloration hématoxyline et éosine) [B]. Le cycle viral est associé à un profil d'expression finement régulé des protéines virales (ici E4, marquée par immunohistochimie) jusqu'à la production de virions infectieux. (Photo de Françoise Bachelerie et Carmen Gallego, Inserm U996, Clamart, avec leur aimable autorisation).

pouvoir être commercialisés. En France, les "tests HPV" sont indiqués pour compléter les analyses cytologiques des frottis cervico-utérins anormaux, dits ASCUS (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*), et le suivi des dysplasies sévères du col après conisation. En plus de la pathologie des muqueuses ano-génitales et des voies aéro-digestives supérieures, depuis la découverte d'un nombre croissant de bêta- et gamma-HPV et de polyomavirus humains, en raison du rôle oncogène possible de certains génotypes, la détection et le génotypage de ces virus cutanés émergent comme des biomarqueurs nécessaires à la caractérisation des tumeurs et de leur pronostic. Le séquençage de nouvelle génération (NGS) offre la mise au point possible de tests pour le génotypage élargi des HPV, mais n'est pas encore accessible dans les laboratoires en routine. Cette méthodologie est fondée sur la constitution de bibliothèques à partir des produits issus d'une amplification du gène *L1* ou sur des systèmes de capture universelle des HPV par des sondes biotinylées (19). Concernant le diagnostic virologique des polyomavirus, il existe des techniques de quantification du BKPyV et du JCPyV. Des techniques de détection moléculaire des polyomavirus cutanés par des PCR spécifiques et des sérologies sont également disponibles, mais restent réservées

aux laboratoires de recherche. Enfin, des systèmes moléculaires multiplex, lesquels permettent la détection simultanée d'un grand nombre de génomes présents dans un tissu, commencent à être proposés aux praticiens médicaux.

Conclusion

Le virome cutané est formé par un ensemble complexe de virus résidents et silencieux très divers. Sa biodiversité et son organisation demeurent encore mal comprises. Les dernières avancées technologiques apporteront sans nul doute un éclairage nouveau sur l'équilibre microbiologique de la peau et sur l'environnement dans lequel s'expriment ces virus, pour la plupart symbiotiques en condition physiologique. Cela laisse entrevoir de nouvelles perspectives diagnostiques en infectiologie et en dermatologie. La mise en évidence précoce de modifications de la composition du virome cutané, ou

dysbiose, pourrait éventuellement devenir à terme un élément de prédiction ou de pronostic des pathologies virales cutanéomuqueuses et des cancers viro-induits. ■

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. Hannigan GD, Meisel JS, Tyldsley AS et al. The human skin double-stranded DNA virome: topographical and temporal diversity, genetic enrichment, and dynamic associations with the host microbiome. *MBio* 2015;6(5):e01578-15.
2. Wylie KM, Mihindukulasuriya KA, Zhou Y et al. Metagenomic analysis of double-stranded DNA viruses in healthy adults. *BMC Biol* 2014;12:71.
3. Oh J, Byrd AL, Park M, Kong HH, Segre JA. Temporal stability of the human skin microbiome. *Cell* 2016;165(4):854-66.



Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

QUAND
VOUS REFERMEZ
UNE **Revue**
UNE NOUVELLE VIE
S'OUVRE À ELLE.

EN TRIANT VOS JOURNAUX, MAGAZINES, CARNETS, ENVELOPPES,
PROSPECTUS ET TOUS VOS AUTRES PAPIERS, VOUS AGISSEZ POUR UN MONDE PLUS DURABLE.
DONNONS ENSEMBLE UNE NOUVELLE VIE À NOS PRODUITS. CONSIGNESDETRI.FR

CITEO

Le nouveau nom d'Eco-Emballages et Ecofolio

Références bibliographiques (suite, p. 184)

4. Duerkop BA, Hooper LV. Resident viruses and their interactions with the immune system. *Nat Immunol* 2013;14(7):654-9.
5. Bosch FX, Broder TR, Forman D et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* 2013;31(Suppl. 7):H1-31.
6. Ekström J, Mühr LS, Bzhalava D et al. Diversity of human papillomaviruses in skin lesions. *Virology* 2013;447(1-2):300-11.
7. Weissenborn SJ, De Koning MN, Wieland U, Quint WG, Pfister HJ. Intra-familial transmission and family-specific spectra of cutaneous betapapillomaviruses. *J Virol* 2009;83(2):811-6.
8. Madeleine MM, Patel NS, Plasmeijer EI et al. Epidemiology of keratinocyte carcinomas after organ transplantation. *Br J Dermatol* 2017;177(5):1208-16.
9. Chockalingam R, Downing C, Tyring SK. Cutaneous Squamous cell carcinomas in organ transplant recipients. *J Clin Med* 2015;4(6):1229-39.
10. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol* 2015;25(Suppl. 1):2-23.
11. Leiding JW, Holland SM. Warts and all: human papillomavirus in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(5):1030-48.
12. Iannacone MR, Gheit T, Pfister H et al. Case-control study of genus-beta human papillomaviruses in plucked eyebrow hairs and cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2014;134(9):2231-44.
13. Pfister H. Association between betapapillomavirus seropositivity and keratinocyte carcinoma-prospects for prophylactic vaccination? *J Invest Dermatol* 2015;135(5):1211-3.
14. Hashida Y, Kamioka M, Tanaka M et al. Ecology of Merkel cell polyomavirus in healthy skin among individuals in an asian cohort. *J Infect Dis* 2016;213(11):1708-16.
15. Nguyen KD, Lee EE, Yue Y et al. Human polyomavirus 6 and 7 are associated with pruritic and dyskeratotic dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(5):932-940.e3.
16. Sauvage V, Cheval J, Foulongne V et al. Identification of the first human gyrovirus, a virus related to chicken anemia virus. *J Virol* 2011;85(15):7948-50.
17. Santonja C, Santos-Briz A, Palmedo G, Kutzner H, Requena L. Detection of human parvovirus B19 DNA in 22% of 1815 cutaneous biopsies of a wide variety of dermatological conditions suggests viral persistence after primary infection and casts doubts on its pathogenic significance. *Br J Dermatol* 2017;177(4):1060-5.
18. Matthews PC, Sharp C, Simmonds P, Klenerman P. Human parvovirus 4 'PARV4' remains elusive despite a decade of study. *F1000Res* 2017;6:82.
19. Li T, Unger ER, Batra D et al. Universal human papillomavirus typing assay: whole-genome sequencing following target enrichment. *J Clin Microbiol* 2017;55(3):811-23.