



HAL
open science

Pergélisol et virus géants : de l'impact du réchauffement climatique aux inquiétudes écologiques et virologiques : illustration par les virus géants du permafrost et d'une potentielle réexposition aux pathogènes anciens

Théo dos Santos Martins

► To cite this version:

Théo dos Santos Martins. Pergélisol et virus géants : de l'impact du réchauffement climatique aux inquiétudes écologiques et virologiques : illustration par les virus géants du permafrost et d'une potentielle réexposition aux pathogènes anciens. Sciences pharmaceutiques. 2022. hal-04042797

HAL Id: hal-04042797

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042797>

Submitted on 23 Mar 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITE DE LORRAINE
2022

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 29/09/2022, sur un sujet dédié à :

Pergélisol et virus géants – de l’impact du réchauffement climatique aux inquiétudes écologiques et virologiques : illustration par les virus géants du permafrost et d’une potentielle réexposition aux pathogènes anciens.

Pour obtenir

Le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Par Théo DOS SANTOS MARTINS

Né le 29 décembre 1997

Membres du Jury

Président :	Pr Raphaël DUVAL
Directeur :	Dr Mihayl VARBANOV
Membres :	Dr Lucie DELOY
	Dr Victorien THOMAS

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2022-2023

DOYEN

Raphaël DUVAL *Vice-*

Doyen Julien

PERRIN *Directrice*

des études Marie

SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Président, Luc FERRARI

Vice-Présidente - vacant

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Innovation pédagogique

Référente ADE

Référente dotation sur projet (DSP)

Référent vie associative

Aline BONTEMPS

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Filière Industrie

Filière Hôpital

Pharma Plus ENSIC

Pharma Plus ENSAIA

Pharma Plus ENSGSI

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Commission d'agrément des maîtres de stage

ERASMUS

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

Patrick MENU

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Patrick MENU
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Dominique DECOLIN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Francine PAULUS
 Christine PERDICAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Économie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Épidémiologie</i>
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>
MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Pauline GILSON	82	<i>Biothérapie</i>
Caroline LAROYE	82	<i>Hématologie biologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Biothérapie</i>
Loïc REPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Xavier BELLANGER ^H	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Isabelle BERTRAND ^H	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA ^H	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI	87	<i>Parasitologie</i>

Antoine CAROF	85	Informatique
Frédérique CHANGEY	87	Microbiologie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Natacha DREUMONT ^H	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAÏ ^H	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS ^H	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER ^H	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD ^H	86	Pharmacie clinique
Jérémy GOUYON	85	Chimie analytique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT ^H	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)

Section CNU*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD ^H	86/01	Droit en Santé
Balbine MAILLOU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Christophe MERLIN ^H	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER ^H	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Épidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	85	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL ^H	85	Informatique en Santé (e-santé)
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER ^H	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ^H	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU ^H	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
------------------	----	--------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

^H Maître de conférences titulaire HDR

* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé 82

: Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé 86

: Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé 87

: Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A
LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A mon président du jury,

Le professeur et doyen de la faculté Raphaël DUVAL,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude.

A mon directeur de thèse,

Le docteur Mihayl VARBANOV,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse, pour votre disponibilité, vos conseils et votre expertise précieuse, je vous remercie sincèrement.

Aux membres du jury,

Le docteur Lucie DELOY,

Pour t'être occupée de moi du début de mes études jusqu'à la fin, pour être restée un modèle tout du long, et pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Le docteur Victorien THOMAS,

Pour avoir été l'un des tous premiers pharmaciens à m'apporter tes conseils et à m'avoir montré l'exemple. Merci pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Veuillez trouver tous les deux ici toute ma gratitude.

A mes parents,

Sans qui rien de ce que j'ai entrepris n'aurait pu prendre forme. Merci pour votre motivation, vos conseils, votre présence sans faille, votre amour et tout ce que vous m'avez apporté. Quand je serai grand, je voudrais être comme vous.

A mon frère,

Pour ton soutien, ton ambition contagieuse et pour les tranches de rire. Merci, mais apprends à vider le lave-vaisselle.

A mes grands-parents,

Pour votre bienveillance et votre amour depuis le tout début.

A Juliana,

Pour ta présence, ton amour, ta patience et ton soutien inconditionnel. De grands projets s'annoncent, j'espère t'avoir à mes côtés et je sais que je pourrai toujours compter sur toi. Je t'aime.

A Romain et PA,

Mes meilleurs amis, vous qui comptez tant et qui compterez toujours, merci pour toujours avoir été là pour moi.

A Basile et Kilian,

Mes deux plus vieux amis, merci pour ces moments avec vous, et merci d'avance pour ceux à venir.

A Mélanie et Lisa,

Mes deux binômes, merci pour toutes ces années de confiance, de rire, pour toutes les épreuves traversées ensemble. J'espère vous compter le plus longtemps possible auprès de moi.

A mes amis de la fac,

Nathan, Valentin, Lina, Nicolas, Benoît, Anaïs, Illyasse, Yohann, Juliette, Aurélien, Hugo, Alice, Julien, et ceux que j'oublie peut-être,

Merci pour ces aventures et le temps passé avec vous. Vous m'avez fait grandir.

A Jean-Yves et Amélie, et toute l'équipe de la pharmacie de Nomexy,

Pour leur patience, leurs conseils, leur bienveillance ; merci d'avoir passé autant de temps à me montrer la bonne voie.

A Anne-Laure et Florence, et toute l'équipe de la pharmacie de Arcades,

Pour m'avoir montré comment accorder rigueur, professionnalisme et bonne humeur à l'officine.

A tout ceux qui ont pu contribuer de près ou de loin à la finalisation de ce projet.

Merci.

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

ATP : Adénosine triphosphate

GES : Gas à effet de serre Kpb

: Kilo paire de base

Mb : Mégabase

MET : Microscopie électronique à transmission

MEB : Microscopie électronique à balayage

NCLDVs : *Nucleocytoplasmic large DNA viruses* (anglais pour « grand virus nucléocytoplasmiques à ADN »)

PI : Post-infection

VF : *Virion factory* (anglais pour « usine à virions »)

VMT : Virus de la mosaïque du tabac

Table des illustrations :

Figure 1 : La maladie de la mosaïque du tabac (Lecoq, 2001)	4
Figure 2 : Virus de la mosaïque du tabac au MET (Lecoq, 2001).....	6
Figure 3 : Rosalind Franklin à 25 ans (Chastel, 1997)	7
Figure 4 : exemples de virus selon leur type de génome (UCLouvain).....	9
Figure 5 : Groupes d'acides nucléiques viraux (UCLouvain).....	10
Figure 6 : Virus à géométrie hélicoïdale (UCLouvain)	11
Figure 7 : Virus de la polio, à géométrie icosaédrique (N.Cuervo, 2005).....	11
Figure 8 : Représentation du bactériophage T4 (UCLouvain)	12
Figure 9 : Schéma d'un virus de la grippe avec glycoprotéines formant des spicules et les protéines M2 formant des canaux transmembranaires. (UCLouvain).....	13
Figure 10 : Les différentes classes de virus selon la classification de Baltimore (Atlas Lavoisier).....	15
Figure 11 : Exemple de l'endocytose médiée par la clathrine (UCLouvain)	17
Figure 12 : Réplication d'un virus à ADN (UCLouvain)	19
Figure 13 : Réplication d'un virus à ARN (+) (UCLouvain).....	20
Figure 14 : Réplication d'un virus à ARN (-) (UCLouvain)	21
Figure 15 : Réplication d'un rétrovirus (UCLouvain).....	22
Figure 16 : Bourgeoisement d'un virus enveloppé (UCLouvain)	24
Figure 17 : Répartition du pergélisol dans l'hémisphère nord. De bleu foncé à bleu clair : pergélisol continu (90% de la surface), pergélisol discontinu et pergélisol sporadique (- de 10% de la surface). En rouge : Kuujuarapik. (CNRS, 2015).....	26
Figure 18 : Profil thermique vertical typique du permafrost (avec les courbes des températures maximales et minimales) et les structures correspondantes	27
Figure 19 : En Arctique, les feux de forêt accélèrent la formation de « thermokarst » initiée par le réchauffement climatique anthropique (FuturaSciences, 2021)	27
Figure 20 : Le glacier rocheux de Laurichard (Hautes Alpes).....	28
Figure 21 : Variation de température dans différents types de permafrost (Biskaborn et al. 2019)	30
Figure 22 : Changements annuels de la température de l'air et de la profondeur de la neige (Biskaborn et al. 2019).....	32
Figure 23 : Exemple des conséquences du dégel brutal sur le plateau de Peel, Canada. (Susan M et al. 2021) ...	34
Figure 24 : Augmentation des émissions de carbone en fonction du dépassement de la limite de 2°C (MR Turetsky et al. 2020).....	35
Figure 25 : Émergence d'agents pathogènes potentiels le long d'un gradient de dégel du permafrost (B Frey et al. 2015).....	36
Figure 26 : Evaluation des gènes de résistance au ATB (Zhenyan Zhang et al. 2022)	38
Figure 27 : Exemple de potentiels agents pathogènes du permafrost (Wu R et al. 2022).....	40
Figure 28 : Morphologie en (1) microcopie optique, en (2) microscopie à balayage, en (3) microscopie à transmission. (Claverie et Abergel, 2016)	47
Figure 29 : Arbre phylogénétique de cinq gènes presque universels dans les NCLDVs (Koonin et al. 2018).....	49
Figure 30 : fonctions protéiques chez six représentants de virus géants appartenant à trois familles	52
Figure 31 : Profils et signatures de l'infektivité des virus géants chez A. Castellani Neff analysés par criblage à haut débit : mesure de la fluorescence (Francis et al.).....	54
Figure 32 : Profils et signatures de l'infektivité des virus géants chez A. Castellani Neff analysés par criblage à haut débit : mesure du nombre total de cellules (Francis et al.).....	55
Figure 33 : Corrélation entre l'augmentation de l'intensité du signal de fluorescence et la réplication de l'ADN viral dans A. Castellani Neff infecté par Marseillevirus (Francis et al.)	56
Figure 34 : Micrographies électroniques à coloration négative de mimivirus isolés d'échantillons environnementaux après leur détection par PCR (Ngounga et al. – 2013).....	57
Figure 35 : Particules de Mollivirus (Legendre et al.).....	59
Figure 36 : Imagerie en MET de Mollivirus infectant Acanthamoeba à différents stades (Legendre et al.).....	61
Figure 37 : Distribution des homologues les mieux assortis à Mollivirus (Legendre et al.)	62
Figure 38 : Deux vues en MET de Pithovirus sibericum (Legendre et al. 2014)	64
Figure 39 : Différents stades du cycle réplcatif de Pithovirus sibericum visibles en MET (Legendre et al. 2014) ..	65
Figure 40 : Distribution des homologues les mieux assortis à Pithovirus (Legendre et al. 2014)	67

1.	INTRODUCTION	1
2.	RAPPEL DE VIROLOGIE	3
2.1	HISTORIQUE	3
2.1.1	<i>Les grandes dates</i>	3
2.1.2	<i>L'ère de la microscopie électronique et de la biologie moléculaire</i>	5
2.2	STRUCTURE GENERALE ET TAXONOMIE	8
2.2.1	<i>Le génome viral</i>	9
2.2.2	<i>La capsid virale</i>	10
2.2.2.1	Virus à géométrie hélicoïdale	10
2.2.2.2	Virus à géométrie polyédrique	11
2.2.2.3	Virus à architecture complexe	12
2.2.3	<i>L'enveloppe virale</i>	12
2.2.4	<i>Classification</i>	13
2.3	CYCLE VIRAL	15
2.3.1	<i>Entrée dans la cellule hôte</i>	15
2.3.1.1	Attachement	16
2.3.1.2	Pénétration	16
2.3.1.2	Décapsidation	17
2.3.2	<i>Réplication du génome</i>	17
2.3.2.1	Virus à ADN	18
2.3.2.2	Virus à ARN	19
	Virus à ARN positif (+)	19
	Virus à ARN négatif (-)	20
2.3.2.3	Rétrovirus	21
2.3.3	<i>Assemblage, sortie de la cellule et maturation</i>	23
3.	STRUCTURE GEOLOGIQUE ET ENJEU CLIMATIQUE : LE PERMAFROST	25
3.1	DEFINITION, STRUCTURE ET LOCALISATION	25
3.2	RECHAUFFEMENT CLIMATIQUE ET PERGELISOL	28
3.2.1	<i>Évolution du changement thermique : méthode et résultats</i>	29
3.2.1.1	Méthode	29
3.2.1.2	Résultats	30
	Changements de température du permafrost	30
	Changement de la température de l'air	31
3.2.1.3	lusion	32
3.2.2	<i>Conséquences écologiques : risques naturels</i>	33
3.2.2.1	Les mares de thermokarst	35
3.2.3	<i>Conséquences écologiques : risque bactérien et virologique</i>	36
3.2.3.1	Risque bactérien	37
3.2.3.2	Risque viral	39
3.3	FACTEURS DETERMINANT LE RISQUE D'EMERGENCE DE MALADIES INFECTIEUSES A PARTIR D'ANCIENS PATHOGENES	41
3.3.1	<i>Le facteur démographique</i>	41
3.3.2	<i>Le facteur environnemental</i>	42
3.3.3	<i>Le facteur matériel : amélioration de la détection des pathogènes</i>	42
3.3.4	<i>L'évolution des micro-organismes</i>	43
3.4	CONCLUSION	45
4.	LES VIRUS GEANTS	46
4.1	INTRODUCTION AU CONCEPT DE VIRUS GEANT	46

4.2 ORIGINE DU GIGANTISME VIRAL.....	48
4.2.1 Origine génétique et phylogénie.....	48
4.3 COMPLEXITE ET DIVERSITE DU GENOME	51
4.4 TECHNIQUES D'ISOLEMENT ET DE DETECTION DES VIRUS GEANTS	53
4.5 VIRUS GEANTS DU PERGELISOL : <i>MOLLIVIRUS SIBERICUM</i> ET <i>PITHOVIRUS SIBERICUM</i> , 30 000 ANS EN	
ARRIERE	58
4.5.1 <i>Mollivirus sibericum</i>	58
4.5.1.1 Morphologie.....	58
4.5.1.2 Cycle de répliation	60
4.5.1.3 Analyse du génome.....	61
4.5.2 <i>Pithovirus sibericum</i>	63
4.5.2.1 Morphologie.....	63
4.5.2.2 Cycle de répliation	64
4.5.2.3 Analyse du génome.....	66
4.6 CONCLUSION : PATHOGENICITE DES VIRUS GEANTS DU PERMAFROST.....	67
5. LE ROLE DES PHARMACIENS DANS LA GESTION D'UNE CRISE SANITAIRE ET SOCIALE : EXEMPLE DU	
COVID-19.....	70
5.1 LE PHARMACIEN D'OFFICINE	70
5.2 LE PHARMACIEN D'INDUSTRIE	71
5.3 LE PHARMACIEN HOSPITALIER.....	71
5.4 LE PHARMACIEN BIOLOGISTE	72
5.5 CONCLUSION	72
6. CONCLUSION	74
BIBLIOGRAPHIE.....	76
TABLE DES ILLUSTRATIONS	10

1. Introduction

Parmi les plus grands défis de notre ère moderne, nous retrouvons en haut de la liste la préservation des écosystèmes et la réduction de l'impact de l'activité humaine sur le réchauffement climatique. Alors que les grandes instances scientifiques alertent depuis plusieurs années sur le risque que représente la dégradation de notre présente situation, les décisions politiques fortes n'ont ni été à la hauteur ni au rendez-vous.

En avril 2022, le GIEC (Groupe d'expert Intergouvernemental sur l'Évolution du Climat) rapporte que les émissions de gaz à effet de serre doivent atteindre un pic au plus tard pour 2025 avant d'être drastiquement réduite d'au moins 43% afin de limiter le réchauffement climatique à 1,5°C ; ce qui pourrait permettre de passer à côté des effets les plus dévastateurs du changement climatique.

Celui-ci a eu plusieurs effets à travers le globe, un en particulier inquiète et revient de plus en plus souvent sur le devant de la scène : la fonte du pergélisol. Cette couche de glace de plusieurs millions de kilomètres carrés et datée dans certaines zones jusqu'à un million d'années représente une menace plus qu'importante. Il contient la plus grande réserve de gaz à effet de serre (GES) sur la planète et renferme quantité de micro-organismes, pathogènes ou pas, connus ou non. Le réchauffement climatique accélérant sa fonte, la libération de ce qu'il contient représenterait une catastrophe écologique sans précédent.

Même au-delà du risque que sont les GES, le risque microbiologique est tout aussi important : en 2016, dans une région au Nord de la Sibérie, plus de 2300 rennes sont morts, des dizaines d'éleveurs ont été hospitalisés et un enfant est décédé, tous victimes de *Bacillus anthracis*, la bactérie responsable de la fameuse maladie de l'anthrax. Une épidémie dans les années 40 avait déjà fait rage mais ce n'est que 75 ans plus tard, qu'un corps d'un renne congelé dans la glace et que le réchauffement du sol avait libéré, que cette bactérie avait pu retrouver son activité et provoquer les immenses dégâts rapportés.

En apprenant de cette leçon, plusieurs équipes se sont intéressées à cette niche écologique et ont découvert un type de virus complexe, grand voire géant, et dont l'origine est floue. L'étude de ces individus permet, en plus de l'intérêt biologique, de quantifier le risque qu'ils pourraient représenter en période de changement climatique.

Le but de cet écrit est de mettre en lumière le danger que représente le réchauffement du permafrost, tant sur le plan écologique que sur le plan micro-organique et plus précisément en prenant comme exemple un type nouveau de virus. Peuvent-ils représenter une menace ? Faut-il se préparer à être réexposés à des pathogènes anciens ?

C'est pourquoi avant d'aborder cette partie, il est utile de faire un rappel de virologie générale pour mettre en avant les différences qui les distinguent des virus classiques.

Parler du permafrost lui-même peut permettre de sensibiliser les lecteurs au danger qu'il représente et à l'intérêt supérieur de la préservation des écosystèmes et à l'urgence concernant la limitation du réchauffement climatique.

Enfin, j'ouvrirai le sujet en parlant du rôle qu'ont eu et qu'ont toujours les pharmaciens d'officine, en recherche, à l'hôpital, en laboratoire de biologie ou dans l'industrie, dans le contrôle d'une épidémie telle que celle du COVID-19 : l'accès aux soins pour tous, le contrôle de l'épidémie par le dépistage et la vaccination, la recherche et le développement, et la coordination de leurs métiers avec les instances de crise.

2. Rappel de virologie

2.1 Historique

2.1.1 Les grandes dates

À la fin du XIX^{ème} siècle, le monde de la microbiologie connaît un essor remarquable à la suite des travaux de Pasteur et Koch qui associent des micro-organismes à des maladies humaines ou animales, alors que la progression de la virologie reste lente en raison de la taille des agents pathogènes (1).

Les premiers précurseurs du concept de « virus » sont Adolf Mayer, chimiste et microbiologiste, en décrivant les symptômes d'une grave maladie qui ravageait des plantations de tabac qu'il a baptisé la « mosaïque du tabac » et en décrivant son caractère infectieux puis en concluant que l'agent responsable était un agent qu'il n'a su voir ou cultiver ; et Martinus Beijerinck, microbiologiste, en confirmant le pouvoir infectieux des extraits de plantes malades, même après passage à travers un filtre de Chamberland, connu pour retenir les bactéries. Après des expériences de diffusion en gel d'Agar, il en conclut que l'agent infectieux était d'un nouveau type, un « contagium vivum fluidum », un « virus », du latin *virus* (poison, toxine). Cette idée fut cependant très mal reçue par la communauté scientifique, mais Beijerinck avait raison ; le virus de la mosaïque du tabac a été le premier virus à être identifié par sa capacité à provoquer des lésions spécifiques (*figure 1*) et par ses propriétés filtrantes. Beijerinck est considéré depuis comme le père conceptuel de la virologie (1,2).



Figure 1 : La maladie de la mosaïque du tabac (Lecoq, 2001)

Rapidement ensuite, le premier virus animal fut identifié par Friedrich Loeffler et Paul Frosch en **1898**, le virus de la fièvre aphteuse. Cette maladie épizootique très contagieuse faisait des ravages dans le bétail. Depuis 1910, l'institut de Riems en Allemagne – premier institut de virologie animale – lutte contre la fièvre aphteuse et contre d'autres maladies épizootiques.

Peu après, le premier virus pathogène humain fut caractérisé à Cuba en **1900**, celui de la fièvre jaune, par un chirurgien militaire : Walter Reed (3). En septembre de cette année, la commission Reed démontra que le virus filtrant est transmis par le moustique vecteur *Aedes aegypti*, « qu'il existe un intervalle d'une douzaine de jours entre la consommation de sang infecté par le moustique et le moment auquel il peut transmettre l'infection à un autre être humain » (3), « que la fièvre jaune peut être provoquée expérimentalement en injectant par voie sous-cutanée du sang prélevé dans la circulation générale d'un patient atteint de la fièvre jaune au 1^{er} ou 2^e jour de la maladie » (3), et que la fièvre jaune n'est pas transmise par un vecteur de contagion. Il faudra attendre 1930 pour que Max Theiler propose un vaccin capable de contrôler l'infection (prix Nobel 1951).

Pendant la Première Guerre Mondiale, le franco-canadien de l'institut Pasteur Félix d'Hérelle observe en **1917** des « pages claires » dans une culture bactérienne sur gélose qu'il interprète comme étant une lyse bactérienne qui pourrait être provoquée par « microbe tueur de microbes », qu'il appelle bactériophage. Une observation similaire avait été faite 2 ans plus tôt par Frederick Twort mais qu'il avait interprété comme étant une lyse chimique. Très vite, il en imagine un usage thérapeutique et en **1919**, il réussit à traiter des enfants victime de dysenterie bacillaire, à l'hôpital Necker de Paris : la phagothérapie est née (4).

Entre les deux guerres, on vit la liste de ces nouveaux pathogènes s'allonger avec le virus de la rage, de la poliomyélite, de la vaccine, de leucémie animale comme le sarcome du poulet. La chasse aux virus atteint son sommet avec la caractérisation de trois individus importants : le virus de Locké, responsable d'une tumeur rénale animale ; le virus de la chorioméningite lymphocytaire ; et surtout le virus de la grippe humaine, grâce aux études de 3 anglais, Andrewes, Laidlow et Smith qui isolent le virus humain de type A en **1933**. Ils décrivent non pas un mais « une multitude de virus ayant des éléments structuraux similaires mais non identiques. ». Une souche B est isolée en 1940 et une C en 1947. Les virus B et C sont quasiment exclusivement humain tandis que les A sont surtout aviaires (5).

Malgré des avancées fulgurantes dans le nouveau domaine de la virologie, on ne savait toujours pas, en **1934**, ce qu'était un virus.

2.1.2 L'ère de la microscopie électronique et de la biologie moléculaire

Le microscope optique étant encore le seul moyen de voir le monde du petit, seul ce qui pouvait être décrit était retenu. Les photons de la lumière visible permettaient d'obtenir une résolution de 200nm alors que le virus de la mosaïque du tabac (VMT) (*figure 2*) avait une taille de 300nm de long pour 18nm de diamètre : il n'aurait pas été possible de déterminer sa forme avec cette technique.

En **1936**, les biochimistes Frederick Bawden et Norman Pirie, aidés des cristallographes John Bernal et Isidor Fankuchen, montre que le VMT contenait des acides nucléiques. En plus de cela, ils avaient bombardé les cristaux de rayons X pour obtenir la toute première silhouette du virus, en forme de petits bâtonnets (6).

C'est seulement un peu plus tard que le physicien Ernst Ruska, l'ingénieur Bodo von Borries et le médecin Helmut Ruska, travaillent sur une adaptation des microscopes optiques pour utiliser des faisceaux d'électrons à la place de la lumière. En **1938**, ils obtiennent la première image du virus de la vaccine. Le VMT est observé en **1939** (7).

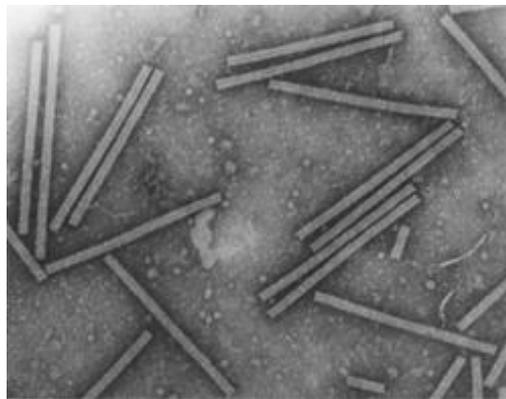


Figure 2 : Virus de la mosaïque du tabac au MET (Lecoq, 2001)

En **1953**, Rosalind Franklin, qui sera considérée plus tard comme une autorité internationale et à l'origine de plusieurs découvertes remarquables, commence à travailler sur la structure du VMT. Elle et son équipe suggèrent que la surface rainurée des particules virales pourrait être des protubérances qui correspondent à des protéines virales de surface. L'équipe de recherche répond également à la question sur la position de l'ARN dans le VMT. En quelques années, elle arrive à confirmer que le virus de la mosaïque du tabac, en forme de cylindre, est en fait une hélice composée de protéines agencées de façon régulière et identiques, qui forment les protubérances à la surface. Elle prouve aussi que l'ARN est en fait contenu plus loin, encastré dans les protéines, et qu'il est lui aussi sous forme hélicoïdale.

Les travaux de Rosalind Franklin (*figure 3*) ont joué un rôle indispensable dans la compréhension de la structure des virus. Il est à noter que ses travaux ont été la base des

recherches de James Watson et Francis Crick, prix Nobel de médecine pour la découverte de l'ADN humain.

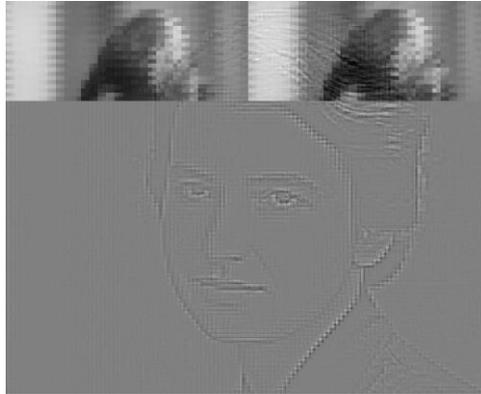


Figure 3 : Rosalind Franklin à 25 ans (Chastel, 1997)

Des expériences toutes les plus éclairantes les unes que les autres étaient mises en œuvre, notamment celle de Fraenkel-Conrat en **1956** : il réussit à séparer le VMT en ses protéines non infectieuses et en ses composés d'acide nucléique, et ensuite, en recombinaut ces composants, arrive à reconstituer un virus totalement actif et infectieux. L'acide nucléique viral représentait l'élément fondamental du virus, lui permettant d'assurer ses fonctions infectieuses, alors que les protéines avaient comme rôle de protéger le message génétique et intervenaient dans le contact initial spécifique entre l'agent pathogène et la cellule. Dans son expérience, Fraenkel-Conrat a juste eu besoin de remettre en contact l'ARN et les protéines pour que le virus se reconstruise par auto-assemblage (8).

En parallèle, les techniques de détection en microscopie continuaient à progresser surtout après l'arrivée de la coloration négative par Brenner et Horne. En effet, au début de la microscopie à transmission, un objet ne pouvait être rendu visible que s'il était imprégné de substances contenant des métaux lourds et opaques aux électrons, après fixation. Le contraste négatif permettait d'assombrir le fond sans colorer l'objet et ainsi de le rendre visible par contraste sans le modifier. On ne colore plus l'objet comme en coloration positive, mais on l'enrobe d'un colorant qui permet de mettre en évidence son contour (9).

Cette technique permet de différencier la structure des virus végétaux qui correspondait à une hélice, des virus qui infectaient l'homme et les animaux qui eux avaient une forme cubique : ils possèdent une capsidie protéique en forme d'icosaèdre régulier.

Aux grandes dates du domaine de la virologie, s'ajoute celle de la découverte et de la caractérisation du virus du Sida par l'équipe de Luc Montagnier et Françoise Barré-Sinoussi. En 1983, ces derniers isolent un virus qu'ils baptisent LAV et qu'ils soupçonnent être responsable du sida. En 1984, l'américain Robert Gallo disait avoir identifié un rétrovirus nommé HTLV-III qui s'avéra être le même que le LAV. Il fut baptisé VIH pour virus de l'immunodéficience humaine en 1986 (10).

C'est en 1957 qu'André Lwoff pu enfin donner une définition moderne des virus, toujours d'actualité aujourd'hui : « Les virus sont infectieux et potentiellement pathogènes ; ce sont des entités nucléo-protéiques possédant un seul type d'acide nucléique (ARN ou ADN) ; ils sont reproduits (par la cellule) à partir de leur matériel génétique ; ils sont incapables de croître et de se diviser ; ils sont dépourvus de système de Lipmann. »

2.2 Structure générale et taxonomie

À ce stade, nous pouvons déjà répondre à la question : qu'est-ce qu'un virus ? « Les virus sont les virus » disait André Lwoff. Ils sont totalement différents d'une bactérie ou d'un parasite qui sont des cellules.

Les virus constituent une forme complexe de parasitisme : bien que très simple d'un point de vue de leur structure, ils ne peuvent survivre autrement qu'en détournant la machinerie cellulaire à leur profit, leur objectif final étant de transformer la cellule infectée en agent de propagation de l'infection (11).

Leur structure se limite d'abord à du matériel génétique, le génome viral, qui contient l'ensemble des informations nécessaires à la réplication virale. Vient ensuite la capside virale, du grec *capsa*, « boîte », constituée de protéines polymérisées qui a une fonction d'enrobage et de protection du génome viral. Elle a une conformation géométrique variable en fonction du type de virus, ce sont des structures sélectionnées dans la nature pour leur grande stabilité. La nucléocapside désigne l'assemblage solide de la capside autour du génome. Enfin, l'enveloppe, d'un mot grec signifiant « manteau », qui entoure certains virus et qui tire son origine soit de la membrane plasmique de la cellule hôte, soit de membranes intracellulaires notamment du réticulum endoplasmique ou de l'appareil de Golgi (11).

2.2.1 Le génome viral

Dans la classification du génome viral, on commence par distinguer les virus à ADN et les virus à ARN (*figure 4*). Le premier varie entre 3,2 kpb et 375 kpb (kilo paire de base, 1000 paires de bases nucléotidiques) tandis que le deuxième varie de 3,7 kpb à 27 kpb. Ces génomes peuvent être monocaténaires (simple brin) ou bicaténaires (double brin). En règle générale, les virus à ARN disposent d'une réplication beaucoup moins fidèle que celle des virus à ADN, ce qui les rendent sujets aux variations génétiques.

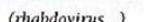
	ADN		ARN
double brin	circulaire  (papovirus)	linéaire  (adénovirus)	 (réovirus)
simple brin	 (M13, fd,...)	 (parvovirus)	(+)  (picornavirus, togavirus...)
			(-)  (rhabdovirus...)

Figure 4 : exemples de virus selon leur type de génome (UCLouvain)

On distingue également les virus à polarité positive (+) et négative (-). Dans le premier cas le génome ARN peut directement servir de matrice pour synthétiser des protéines alors que dans le deuxième cas, il doit être rétrotranscrit en ARNm (12).

On peut donc différencier sept groupes différents (*figure 5*) pour l'acide nucléique :

I	II	III	IV	V	VI	VII
ADN db	ADN sb	ARN db	ARN sb ⁺	ARN sb ⁻	ARN sb ⁺ RT	ADN db RT

Figure 5 : Groupes d'acides nucléiques viraux (UCLouvain)

2.2.2 La capsid virale

Elle permet de protéger et de limiter la taille du génome viral. De nature protéique, elle a une conformation géométrique qui selon les virus peut être tubulaire/hélicoïdale ou polyédrique et est édifiée à partir de polymérisation de petites sous-unités protéiques appelées capsomères, elles-mêmes formées de chaînes polypeptidiques codées par le virus. Ces structures ont été choisies dans la nature en raison de leur grande stabilité.

Pour les virus nus, c'est elle qui porte les éléments qui se fixent spécifiquement à des récepteurs. Elle permet également de favoriser le transfert du matériel génétique viral d'une cellule hôte à une autre. On appelle la nucléocapside la structure formée par l'assemblage de la capsid autour du génome.

2.2.2.1 Virus à géométrie hélicoïdale

Ces virus, dont fait partie le VMT, sont en forme de longs cylindres creux enroulés en peloton ou en spirale hélicoïdale, rigides ou flexibles, avec leur matériel génétique contenu à l'intérieur (11,12) (*figure 6*).

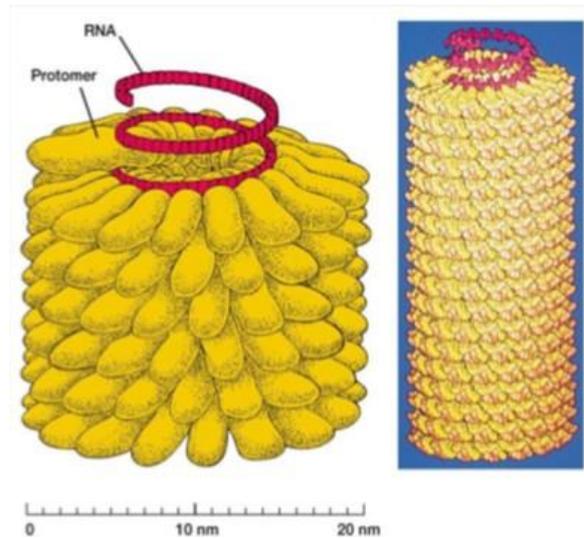


Figure 6 : Virus à géométrie hélicoïdale (UCLouvain)

2.2.2.2 Virus à géométrie polyédrique

On parle ici d'un polyèdre régulier à 20 faces triangulaires équilatérales avec 12 sommets et 30 arêtes : l'organisation dans l'espace donne alors un corps avec une forme d'icosaèdre avec un symétrie cubique, comme le virus de la polio (*figure 7*) (13). Des modèles algorithmiques ont prédit que les capsides présentant une énergie libre minimale était la plupart du temps icosaédriques, forme la plus retrouvée dans la nature (13).

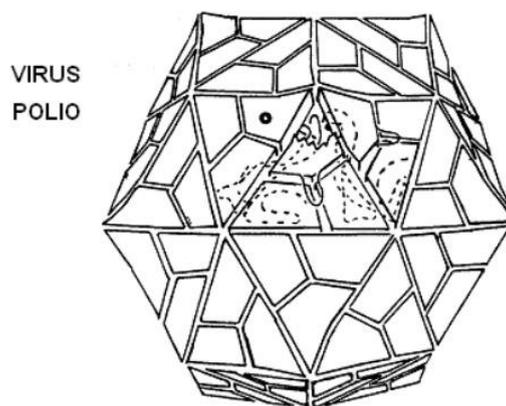


Figure 7 : Virus de la polio, à géométrie icosaédrique (N.Cuervo, 2005)

2.2.2.3 Virus à architecture complexe

Certains virus élaborent une capsid qui n'a ni de conformation hélicoïdale, ni polyédrique. La structure est régulière et donc complexe. Par exemple, le Poxiviridae a une forme sphérique avec une symétrie icosaédrique. Les bactériophages (*figure 8*), comme celui de *E.coli*, possèdent une tête icosaédrique attachée à un queue hélicoïdale elle-même reliée à des fibres et des poils caudaux (11,12).

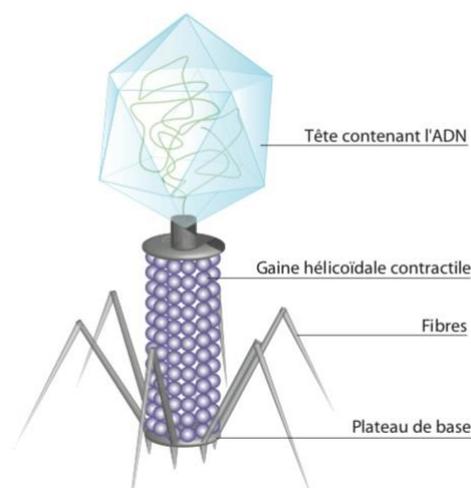


Figure 8 : Représentation du bactériophage T4 (UCLouvain)

2.2.3 L'enveloppe virale

C'est l'élément le plus externe de certains virus, et c'est sa présence ou son absence qui régit la plupart du temps le mode des transmissions des maladies virales. Une grande partie des virus végétaux sont « nus », tandis que les virus humains et animaux sont pour la plupart enveloppés, comme le virus de la grippe (*figure 9*).

L'enveloppe ou le peplos est une membrane en bicouche lipidique dérivée des membranes plasmiques des cellules hôtes, ou des membranes intracellulaires de l'appareil de Golgi ou du réticulum endoplasmique par exemple. Elle est hérissée de glycoprotéines virales, ou spicules,

qui forment un ancrage transmembranaire et qui servent d'antigènes remarquables, utiles à la liaison à un récepteur cellulaire. Ces dernières sont aussi responsables de la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire de l'hôte. Quand le virus doit sortir d'une cellule pour en infecter une nouvelle, il ne la lyse pas complètement mais va plutôt utiliser son enveloppe pour la faire bourgeonner et éviter d'exercer une pression trop forte sur son hôte.

Il est à noter que le fait d'avoir une enveloppe rend le virus très fragile : comme elle dérive de membranes cellulaires, elle hérite fatalement des faiblesses de n'importe quelle membrane cellulaire biologique, ce qui la rend sensible à plusieurs influences extérieures comme la chaleur ou la dessiccation. Ceci aura donc des conséquences sur les voies de transmissions (11,12,14).

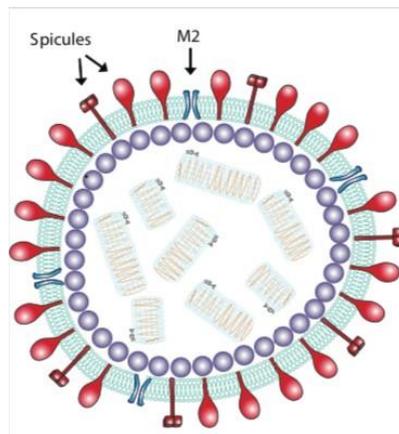


Figure 9 : Schéma d'un virus de la grippe avec glycoprotéines formant des spicules et les protéines M2 formant des canaux transmembranaires. (UCLouvain)

2.2.4 Classification

C'est au Congrès International de microbiologie tenu à Moscou en 1966 qu'eut lieu la première tentative de classification des nombreuses espèces de virus. Plus tard fut créé un comité, l'*International Committee on Taxonomy of Viruses* ou ICTV qui reçut la tâche de développer une classification unique et universelle pour toutes les espèces de virus infectant les plantes, les animaux, les hommes, les bactéries, les archées et les champignons. Avant cette époque,

on distinguait les virus par leurs critères cliniques ou pathologiques, leurs natures écologiques ou encore leurs modes de transmission. Ces éléments sont toujours pris en compte actuellement mais ne sont plus utilisés dans la taxonomie officielle de l'ICTV, dont les critères essentiels sont le type de génome et son organisation, la stratégie de réplication et la structure de la particule virale (11).

Dans la nomenclature, on parle de rang taxonomique :

- **Embranchement**
 - **Classe**
 - **Ordre** : suffixe : *-virales*
 - **Famille** : *-viridae*
 - **Sous famille** : *-virinae*
 - **Genre** : *-virus*
 - **Espèce**

Exemple d'un virus animal :

Classe : ARN monocaténaire à polarité négative

Ordre : *Mononegavirales*

Famille : *Paramyxoviridae*

Sous-famille : *Paramyxovirinae*

Genre : *Morbillivirus*

Espèce : Virus de la rougeole

La classification de l'ICTV a pour base la classification de Baltimore, mise au point par David Baltimore, prix Nobel de Médecine en 1975. Une spécificité existe pour les rétrovirus, qui renferment un génome ARN mais qui ne se réplique uniquement avec un intermédiaire ADN à l'intérieur de la cellule infectée. Ils forment donc une classe bien distincte au sein de la classification de Baltimore (*figure 10*).

Classe de Baltimore	Génome viral	Caractéristiques	Polymérase dans la particule virale?
I	ADN double brin		Oui/Non
II	ADN simple brin		Non
III	ARN double brin		Oui
IV	ARN brin (+)	Le génome viral code directement pour des protéines virales, comme un ARN messager	Non
V	ARN brin (-)	Le génome viral ne code pas directement pour des protéines virales	Oui
VI	ARN dans la particule virale, mais qui se répliquent via un intermédiaire en ADN au sein de la cellule infectée	La transcription inverse (molécule d'ARN recopiée en ADN) est nécessaire au cours de la réplication virale.	Oui
VII	ADN dans la particule virale, mais qui se répliquent via un intermédiaire en ARN au sein de la cellule infectée.	La transcription inverse (molécule d'ARN recopiée en ADN) est nécessaire au cours de la réplication virale.	Oui

Figure 10 : Les différentes classes de virus selon la classification de Baltimore (Atlas Lavoisier)

2.3 Cycle viral

Les virus sont des parasites intracellulaires obligatoires : ils ne peuvent pas synthétiser de nouveaux exemplaires par eux-mêmes. Ils doivent pouvoir reproduire un ensemble complexe et organisé de macromolécules en empruntant la machinerie cellulaire de l'hôte et ainsi propager les virions descendants. Les virus n'ont aucune source d'énergie propre, il n'est pas capable d'en constituer seul.

Le cycle viral peut-être divisé en trois grandes étapes : l'entrée dans la cellule hôte, la réplication du génome, et la sortie de la cellule hôte ; elles-mêmes divisées en sous-étapes.

2.3.1 Entrée dans la cellule hôte

L'entrée constitue la première étape de l'infection virale. Elle requiert la reconnaissance de récepteurs spécifiques par la particule virale et est divisée en trois sous-étapes :

l'attachement, la pénétration et la décapsidation.

2.3.1.1 Attachement

Le cycle viral débute par l'attachement de la particule virale à la membrane cellulaire de l'hôte. Il est permis par les glycoprotéines de l'enveloppe des virus enveloppés et par les protéines de capsid des virus nus. Il se lie en premier à l'aide de facteurs d'attachement et interagit ensuite avec des récepteurs viraux virus-spécifiques, qui permettent d'expliquer pourquoi un virus ne peut infecter un nombre restreint d'espèce et/ou un nombre restreint de structure : c'est le tropisme d'espèce et le tropisme cellulaire ou tissulaire. Par exemple, le récepteur CD4 est reconnu par le virus du VIH qui infecte les lymphocytes LT-CD4. À l'inverse, le virus de la fièvre jaune à des récepteurs à la surface des cellules de l'homme, du singe et du moustique (3,15).

2.3.1.2 Pénétration

L'étape qui suit l'attachement de la particule virale à la cellule hôte est sa pénétration dans son cytoplasme. Le mécanisme diffère selon la conformation du virus, nu ou enveloppé. Pour les virus enveloppés, on observe des mécanismes d'endocytose (*figure 11*) médiée par des récepteurs ou par fusion directe dite fusion lyse. L'endocytose permet, après formation d'un complexe virus-récepteur, la formation d'un endosome dans laquelle se retrouve le virus. L'endosome est dans un grand nombre de cas dépendant de la clathrine, une protéine structurelle constituant l'enveloppe de certaines vésicules. La fusion-lyse permet, à l'aide de glycoprotéines fusogène de l'enveloppe virale, de former un pore par lequel peut passer la capsid virale dans le cytoplasme (16,17). La méthode de l'endocytose peut représenter un avantage pour les virus animaux, car le fait de ne pas laisser l'enveloppe virale glycoprotéique sur la membrane cellulaire pourrait entraîner un retard dans la détection par le système immunitaire.

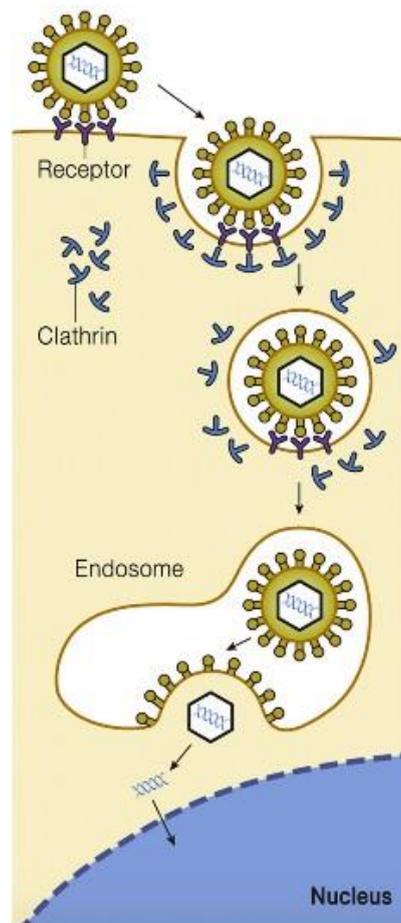


Figure 11 : Exemple de l'endocytose médiée par la clathrine (UCLouvain)

2.3.1.2 Décapsidation

À mesure que le virus s'approche de son site de réplication, que ce soit dans le noyau ou en périphérie, il devient essentiel que les structures virales telles que la capsid soient détruites ou grandement remaniées afin que le génome puisse interagir avec la machinerie de réplication cellulaire.

2.3.2 Réplication du génome

Les virus utilisent un large panel de techniques pour contrôler et usurper la machinerie cellulaire de son hôte en recrutant des macromolécules spécifiques. L'authenticité de chaque virus rend très diverses les façons dont ils sont répliqués, et on distingue clairement les modes de réplication des virus à ADN et ceux à ARN (ARN+, ARN-, Rétrovirus). On nomme

« réplication » le terme qui désigne la production de nouvelles copies du génome viral, la « transcription » la production des ARN messagers (ARNm) nécessaire pour la production des protéines virales, et « traduction » la traduction des ARNm par les ribosomes cellulaires. (18) Le cycle de réplication virale est en partie dépendant des enzymes cellulaires, ce qui nécessite dans certains cas que la cellule soit déjà elle-même en phase de réplication.

2.3.2.1 Virus à ADN

Le génome est répliqué dans le noyau. Dans l'exemple des Parvovirus qui ont un ADN simple brin (ADNsb), l'ADN génomique est pris en charge par les polymérases cellulaires, synthétisant le brin complémentaire, passant transitoirement par une phase double brin (ADNdb). L'ARN-polymérase-II est l'agent de la transcription du génome en ARN pré-messager, qui subira des étapes de maturation et d'épissage pour arriver à l'étape de l'ARN-messager qui devra quitter le noyau à l'aide d'exportines par les complexes de pores nucléaires (16,18). Dans l'étape critique de la traduction, il y a une compétition entre les ARNm cellulaires et les ARNm viraux dans l'association avec les ribosomes. C'est eux qui permettent la synthèse des protéines : ce sont de gros complexes macromoléculaires constitués de protéines et d'ARN ribosomal (ARNr) capables de reconnaître les ARNm pour les traduire. La traduction est composée de quatre étapes : l'initiation, l'élongation, la terminaison et le recyclage des ribosomes. Cette phase précoce permet la formation de protéines régulatrices non structurales et d'enzymes. L'ADN viral est ensuite répliqué par l'ADN polymérase cellulaire, aboutissant à un grand nombre de copies de l'ADN viral (*figure 12*).

Dans une phase plus tardive, l'ADN néoformé servira de matrice pour une deuxième transcription, où les ARNm tardifs serviront à être traduits en protéines structurales (capside, enveloppe...) (19).

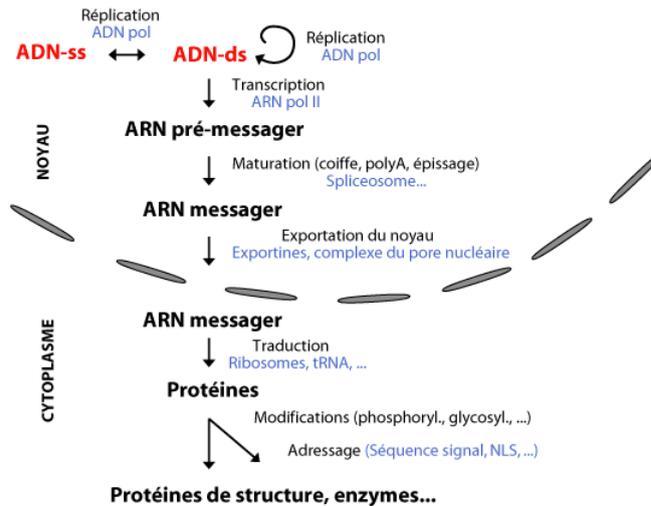


Figure 12 : Réplication d'un virus à ADN (UCLouvain)

2.3.2.2 Virus à ARN

Chez les virus à ARN, une enzyme originale intervient : l'ARN polymérase ARN dépendante qui n'existe pas dans la cellule hôte ; ce sont donc les virus qui codent eux-mêmes pour cette enzyme. La stratégie de répllication est différente selon le type de structure du virus.

Virus à ARN positif (+)

Un virus est dit à ARN positif quand le génome à ARN est de même polarité que les ARNm qui codent pour les protéines. Pour la plupart des virus ARN (+), comme les picornavirus, le génome est directement lu par les ribosomes cytoplasmiques cellulaires et vont synthétiser une polyprotéine clivée par des protéases virales et qui va donner des protéines virales (figure 13). Elles comprennent des protéines de capsid, des protéases virales et une ARN polymérase ARN dépendante. Les picornavirus inhibent donc la traduction des protéines cellulaires pour maintenir la traduction des protéines virales.

En parallèle et avec l'implication de cet ARN polymérase ARN dépendante, les répliques virales synthétisent un nouveau brin (-) complémentaire : cela aboutit à une réplique constituée d'un brin (+) et un brin (-) en double hélice. Le brin de polarité négative va servir

de matrice à la formation de nouveaux brins positifs qui pourront à nouveau servir d'ARNm pour la production de protéines virales, ou pourront être incorporés dans des capsides virales et former de nouveaux virions.

Chez d'autres virus comme les coronavirus, seule une petite partie des protéines est synthétisable à partir de l'ARN génomique. C'est l'ARN antigénomique transcrit par la polymérase virale qui donne l'ARNm codante pour les autres protéines. Comme ces ARNm ne représentent qu'une petite partie du génome, ils sont appelés ARNm sub-génomiques (20).

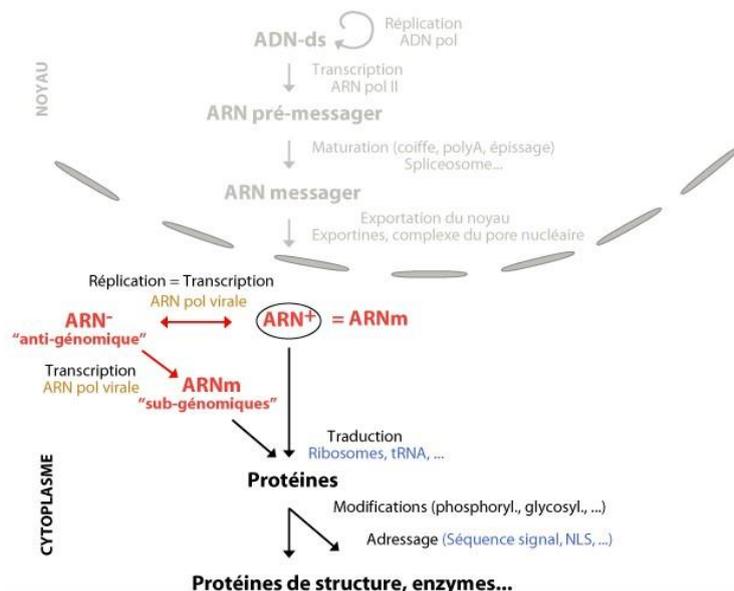


Figure 13 : Répllication d'un virus à ARN (+) (UCLouvain)

Virus à ARN négatif (-)

Un virus à ARN négatif est un virus qui possède un génome dont la polarité est complémentaire à celui des ARN messagers cellulaires : cette particularité rend impossible la traduction par les ribosomes directement à partir du génome viral. Il existe une étape de transcription réalisée par une ARN polymérase ARN dépendante. Cependant, les cellules infectées ne peuvent pas produire cette enzyme sans avoir effectué une transcription grâce à

l'enzyme elle-même : c'est pour cette raison que les virus incorporent dans leurs virions plusieurs copies de l'ARN polymérase ARN dépendante afin d'initier leur cycle de réplication. Cette enzyme code à partir du génome ARN (-) des ARN sub-génomiques qui seront, eux, lus et traduits par les ribosomes cellulaires (*figure 14*). Toujours en parallèle, cette même enzyme réplique l'ARN (-) en de l'ARN (+) antigénomique qui servira à produire de nouveaux clones du génome, avec la même mécanique que pour les virus à ARN (+).

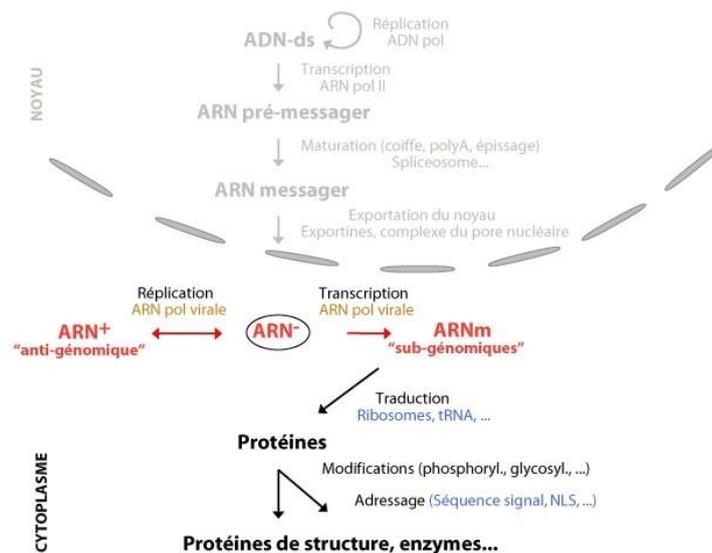


Figure 14 : Réplication d'un virus à ARN (-) (UCLouvain)

2.3.2.3 Rétrovirus

La classe des rétrovirus est partagée en trois sous familles :

- Les **Oncovirus** : que l'on retrouve dans des cellules cancéreuses très variées comme les sarcomes, les carcinomes, les lymphomes, et les leucémies.
- Les **Spumavirus** : des virus non pathogènes qui provoquent des infections sans symptômes.
- Les **Lentivirus** : des virus cytopathogènes, sous famille à laquelle appartiennent les virus de l'immunodéficience humaine VIH-1 et VIH 2.

Les rétrovirus possèdent une enzyme : la rétrotranscriptase, qui transcrit le génome viral à l'ARN en de l'ADN double brin, qui migre jusqu'au noyau de la cellule infectée et va, à l'aide d'une autre enzyme, l'intégrase, l'insérer dans le génome cellulaire et va accaparer la machinerie de la cellule hôte pour se multiplier.

Chez le virus de l'immunodéficience humaine dont la cible est les lymphocytes LT-CD4, et après pénétration et décapsidation dans le cytoplasme, la rétrotranscriptase agit en à plusieurs endroits :

- Elle copie l'ARN simple brin viral en ADN simple brin
- Elle hydrolyse complètement le brin d'ARN
- Elle copie l'ADN simple brin pour donner un ADN double brin

Cet ADN double brin est transporté dans le noyau de la cellule hôte avec l'intégrase, et cette dernière va couper l'ADN cellulaire pour y intégrer le génome viral : on a un provirus. À ce stade, la réplication dépend d'ARN polymérase cellulaire : il se forme des ARN génomiques qui serviront de nouveau matériel génétique pour les virions, et des ARNm qui serviront de matrice pour la traduction en protéines structurales et virales par les ribosomes cellulaires (figure 15). Celui-ci peut subir ou non une étape d'épissage (18,21).

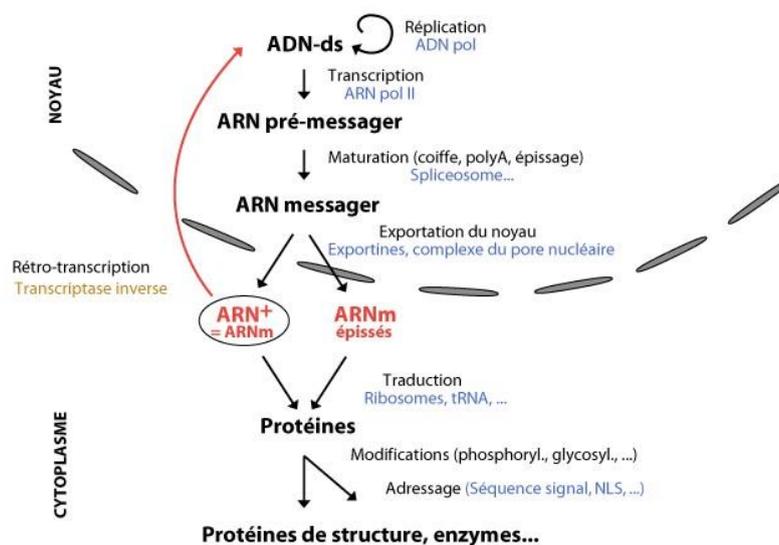


Figure 15 : Réplication d'un rétrovirus (UCLouvain)

2.3.3 Assemblage, sortie de la cellule et maturation

À l'issue des étapes précédentes, les génomes nouvellement formés doivent se réassembler, s'entourer de protéines virales synthétisées pour former de nouveaux virions : c'est l'encapsidation, l'étape inverse de la décapsidation. Cette étape désigne l'insertion et la nouvelle disposition du génome viral à l'intérieur de la capsid. Ces mécanismes diffèrent encore selon la nature du virus.

Les virus à ADN utilisent des complexes moléculaires ATP dépendants jouant le rôle de « moteur » qui contraignent le matériel génétique à l'intérieur de la capsid nouvellement formée.

Les virus à ARN et les petits virus à ADN utilisent la même technique mais utilisent des protéines chargées.

Les virus géants, eux, possèdent un mécanisme d'assemblage plus complexe et plus régulé (22). Nous développerons cet aspect dans les chapitres suivants.

La sortie des virus de la cellule se fait par éclatement pour les virus nus et par bourgeonnement pour les virus enveloppés.

L'éclatement, ou lyse, est la résultante de la désorganisation moléculaire et structurale de la cellule hôte.

Les virus enveloppés qui ont synthétisé des glycoprotéines font ancrer ces dernières dans la membrane plasmique de la cellule hôte afin que les capsides préformées interagissent à ces endroits précis. Le bourgeonnement est ainsi initié : ces virus enveloppés constituent leur véritable capsid de bicouche de lipides et les nouveaux virions sont libérés (*figure 16*). Le système de bourgeonnement n'entraîne pas forcément la mort de la cellule hôte contrairement à la lyse cellulaire.

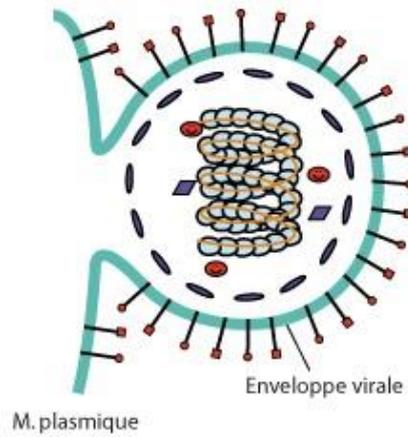


Figure 16 : Bourgeonnement d'un virus enveloppé (UCLouvain)

La dernière étape de ce processus est la maturation, qui consiste en les changements biochimiques comme le repliement ou le clivage de protéines virales qui activent les virions, une fois ceux-ci séparés de la cellule hôte afin qu'ils deviennent à leur tour infectieux.

3. Structure géologique et enjeu climatique : le Permafrost

3.1 Définition, structure et localisation

Le permafrost, ou pergélisol pour son nom francisé, a été décrit pour la première fois en 1947 et correspond au phénomène thermique et temporel par lequel des terrains de surface ou de subsurface sont gelés (constamment en dessous de 0°C) pendant au moins deux années consécutives. Il représente 20% de la surface totale continentale : un total de 18 millions de km² répartis essentiellement dans l'hémisphère Nord (Sibérie : 7,8 millions de km², Canada : 5 millions de km², Alaska : 0,5 millions de km²) contre 16 millions de km² pour l'ensemble des glaces continentales. Son épaisseur est conditionnée par la latitude et l'altitude de sa position, on distingue donc deux grandes catégories de permafrost : un permafrost épais et continu présent dans les grandes étendues du Canada, de Sibérie ou d'Alaska ; et un permafrost d'altitude, mince, parfois sporadique, particulièrement présent sur les chaînes de montagne et notamment les chaînes alpines. On estime à 3 ou 4 millions le nombre de personnes habitants sur ces terres (23).

Selon sa position, on trouve donc des zones (*figure 17*) :

- De permafrost continu (80% de sa surface)
- De permafrost discontinu (entre 30% et 80 de sa surface)
- De permafrost sporadique (moins de 30% de sa surface)
- De permafrost en tâches isolées.



Figure 17 : Répartition du pergélisol dans l'hémisphère nord. De bleu foncé à bleu clair : pergélisol continu (90% de la surface), pergélisol discontinu et pergélisol sporadique (< 10% de la surface). En rouge : Kuujjuarapik. (CNRS, 2015)

Les changements de milieux naturels et les perturbations anthropiques influent sur sa formation, sa persistance et sa disparition, le mettant souvent au centre des débats scientifiques notamment en raison de la quantité de matière qu'il contient. La structure du permafrost est dépendante du climat, des conditions topographiques, géologiques et géomorphologiques.

La couche la plus en surface et qui dégèle de façon saisonnière est appelée couche active. Elle peut avoir une épaisseur de quelques centimètres et peut dépasser les 3 à 8 mètres dans les terrains pauvres en glace des Alpes.

En dessous de celle-ci, les courbes de températures minimales et maximales se rejoignent dans une couche non sensible aux variations annuelles de température (*figure 18*) : la couche du permafrost au sens strict. Elle peut être profonde de quelques mètres seulement et peut dépasser les centaines de mètres dans les terrains rocheux pauvres en glace. La base du permafrost et sa profondeur sont liées à la température et au gradient géothermique : les climats les plus froids et secs offrent un taux faible en neige et donc un effet isolant plus faible que les terrains enneigés. Ces terrains sont beaucoup plus profonds que les terrains moins

froids plus enneigés. Par exemple, dans le grand Nord Canadien ou en Sibérie, le permafrost atteint plusieurs centaines de mètres (24).

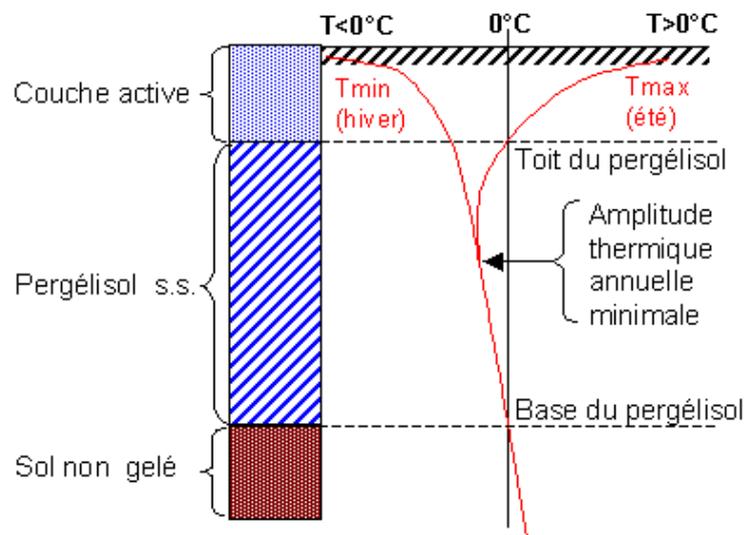


Figure 18 : Profil thermique vertical typique du permafrost (avec les courbes des températures maximales et minimales) et les structures correspondantes

À certains points de l'immense permafrost, on peut trouver du thermokarst (ou cryokarst) caractérisé par un affaissement du terrain lié à la fonte de la glace ; phénomène accentué par les feux de forêts, surtout en Arctique (figure 19).



Figure 19 : En Arctique, les feux de forêt accélèrent la formation de « thermokarst » initiée par le réchauffement climatique anthropique (FuturaSciences, 2021)

Le pergélisol peut se former à partir de débris de roches et de glace (avalanche, infiltration d'eau gelée...).

L'un des indicateurs les plus pertinents de permafrost est la présence de glaciers rocheux (*figure 20*). Ils sont bien visibles, notamment dans les Alpes, par leur taille et leur présence dans les hautes altitudes (1500 mètres, jusqu'à 3000 mètres d'altitude dans les Alpes). Ils se rencontrent principalement dans les zones sèches. Les plus jeunes d'entre eux sont ceux qui contiennent encore de la glace et qui peut encore être en mouvement.



Figure 20 : Le glacier rocheux de Laurichard (Hautes Alpes)

3.2 Réchauffement climatique et pergélisol

L'état de la structure et de l'intégrité du pergélisol est très dépendant des changements de température de l'air, notamment aux augmentations de température, et donc à la modification de la structure de la neige. Sans parler des scénarios très pessimistes de réchauffement climatique qui prévoient une augmentation de la température de plus de 2°C d'ici 2100, une augmentation de simplement 1,5°C pourrait provoquer une dégradation d'une importante surface du permafrost. Ceci est d'autant plus inquiétant que l'on sait qu'au cours des dernières décennies, c'est dans les hautes atmosphères et les régions polaires que la température s'est le plus réchauffée. Ce genre de changement pourrait avoir de sérieux retentissements sur l'écologie, les infrastructures et les écosystèmes (25).

3.2.1 Évolution du changement thermique : méthode et résultats

3.2.1.1 Méthode

Pour analyser l'évolution du changement thermique du permafrost, des études ont rassemblé des données venant du permafrost à différents endroits sur le globe. Une série de données compilées chronologiquement de 2007 à 2016 a été déterminée à partir de zones de forage dans le pergélisol continu et discontinu dans des zones d'Arctique, d'Antarctique et d'Extrême-Orient. Les mesures ont été réalisées dans des zones où les changements de températures liées aux saisons sont négligeables ($<0,1^{\circ}\text{C}$), et des moyennes annuelles ont pu être calculées au niveau de ces zones de forage. Dans cette étude, une méthode de régression linéaire sur les moyennes annuelles de 2007 à 2016 a été utilisée pour estimer les taux de changement décennaux.

Parfois, sur les sites de mesures, le pergélisol a trop dégelé pendant la période d'observation : le critère d'inclusion de ces sites non-pergélisés était que la température des sols à proximité ne devait pas dépasser 0°C jusqu'à la fin de la période d'observation.

En général, la température est mesurée en plongeant une thermistance (composé électronique semi-conducteur qui enregistre des variations de résistance proportionnellement aux changements de températures) dans des trous de forage, ou avec des câbles capteurs installés en permanence. Dans cette étude, 154 sites de forage dont 123 ont permis des mesures adéquates et plus de 10 000 capteurs ont été utilisés.

Toutes ces données sont rassemblées dans la base de données du réseau terrestre mondial pour le pergélisol ou Global Terrestrial Network for Permafrost (GTN-P). Elles sont transférées au bout d'un an dans une autre base de données, le temps aux chercheurs de publier leurs résultats sur une localité précise. Les données du GTN-P sont harmonisées, filtrées et contrôlées en termes de qualité afin de générer une base de données mondiale standardisée (25).

3.2.1.2 Résultats

Changements de température du permafrost

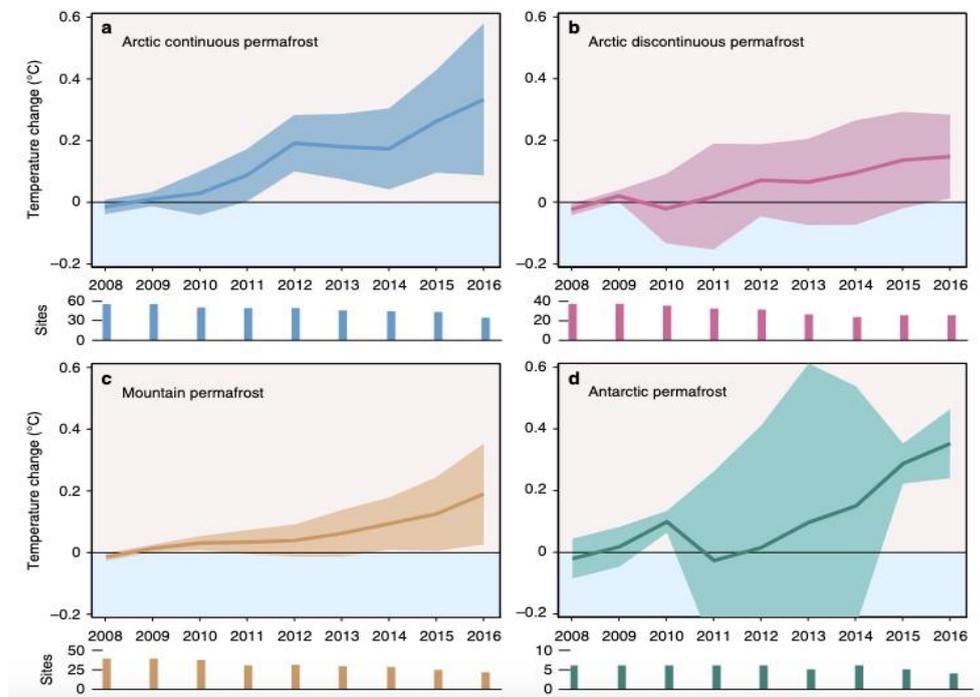


Figure 21 : Variation de température dans différents types de permafrost (Biskaborn et al. 2019)

Les résultats ci-dessus (*figure 21*) font observer le changement de température dans différents types de pergélisol pendant la période de référence. Les valeurs sont des moyennes pondérées par zone et sont calculées à partir des températures moyennes annuelles du sol dans les trous de forage. Sont indiqués la taille des échantillons grâce au nombre de site de forage par régions et par années.

Ces résultats rapportent que dans la décennie qui a suivi le début des mesures, le permafrost s'est réchauffé dans 71 forages, s'est refroidit dans 12 et est resté inchangé dans 40. Parmi les sols qui se sont réchauffés, 5 d'entre eux ont dépassé les 0°C : on a mesuré un dégel à partir d'une profondeur de 10m dans le pergélisol. La plus forte augmentation entre 2007 et 2016 dans une zone de permafrost continu a été de $0,4 \pm 0,15^\circ\text{C}$ dans en Arctique. Le pergélisol d'Antarctique s'est réchauffé en moyenne de $0.37 \pm 0.10^\circ\text{C}$.

L'accessibilité limitée et l'éloignement de ces continents font que moins de forages ont pu être réalisés. Par conséquent ces valeurs possèdent une large bande d'incertitude, notamment pour celles de l'Antarctique (25).

Changement de la température de l'air

Afin d'obtenir des données cohérentes, les changements de la température de l'air ont été mesurés à partir de mesures réalisées à 2m de hauteur au-dessus du sol. Les mêmes calculs que les précédents ont été appliqués pour produire des moyennes annuelles pondérées par régions. Il est à noter que la relation entre les changements de température de l'air et les changements de température du pergélisol ne sont pas linéaires, en raison de la diversité des couches tampons comme la végétation ou la couche de neige qui peuvent agir comme isolants. De fait, la propagation du changement de température dans les couches de permafrost actives où ont été réalisées les mesures précédentes peut prendre jusqu'à plusieurs années. Ce décalage a été pris en compte dans les calculs : pour chaque année considérée, pour la température du sol, on a utilisé la moyenne des températures de l'air des 4 années précédentes. Malgré cela, il n'y a pas eu de corrélation significative à court terme entre les écarts de températures du pergélisol et ceux de la température de l'air à 2 mètres au-dessus du sol. Ceci peut être expliqué par les microclimats locaux, les climats secondaires ou encore les couches tampons entre l'air et le pergélisol qui le protège des changements de température sur le court terme. La température du permafrost suit donc surtout les variations de température de l'air sur le long terme.

Pendant la décennie de référence, les changements de température de l'air ont été estimés à (*figure 22*) :

- $0,86 \pm 0,84$ °C dans la zone du permafrost continu de l'Arctique,
- $0,63 \pm 0,91$ °C dans la zone de permafrost discontinu de l'Arctique,
- $0,1 \pm 0,50$ °C dans le pergélisol de montagne,
- $-0,48 \pm 0,91$ °C en Antarctique.

Notons qu'en Antarctique, le changement moyen de la température de l'air ne correspond pas au fort réchauffement observé dans cette zone. Cette différence a été expliquée grâce

aux grands écarts climatiques entre l'Antarctique péninsulaire et l'Antarctique oriental, au petit nombre de forage par rapport aux autres zones, et aux biais de mesures.

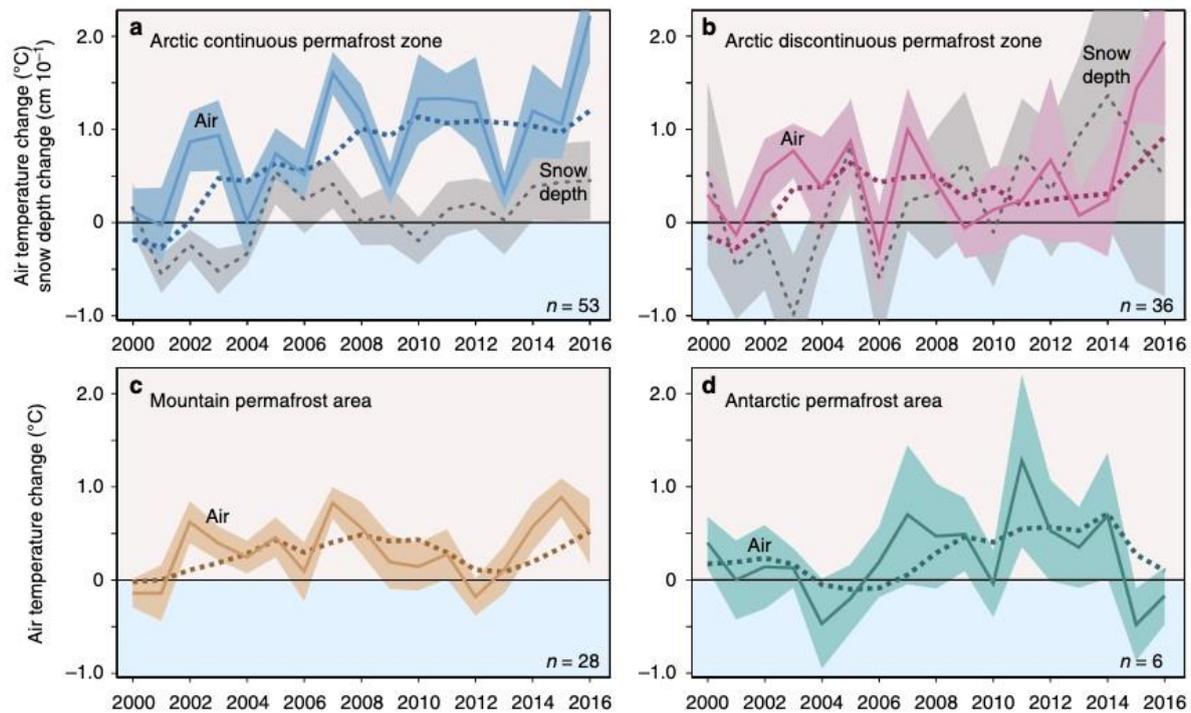


Figure 22 : Changements annuels de la température de l'air et de la profondeur de la neige (Biskaborn et al. 2019)

Dans la zone de pergélisol continu d'Arctique, les changements de la température de l'air correspondent aux tendances de celui du sol ce qui laisse suggérer que le réchauffement du pergélisol est imputable au récents réchauffement atmosphérique. Ce n'est pas la même chose dans le pergélisol discontinu d'Arctique, car on voit que les températures de l'air sont restées statistiquement inchangées entre 2006 et 2014 alors que les températures du pergélisol ont augmenté : ce phénomène a pour explication la plus plausible le décalage temporel entre la température de l'air et celle du sol, et la chaleur latente (25).

3.2.1.3 Conclusion

En moyenne pendant la période observée, le permafrost s'est réchauffé de 0.39 ± 0.12 °C. D'autres études suggèrent également que les périodes d'été extrêmement humides en raison des pluies de saison deviennent de plus en plus courantes, et que celles-ci peuvent

provoquer une augmentation de la profondeur de dégel jusqu'à 35%. Ces effets perdureraient pendant au moins 2 ans. Ces données suggèrent qu'au vu des précipitations de plus en plus courantes et de l'augmentation de la température en Arctique et en Antarctique, le pergélisol aurait tendance à se dégrader encore plus rapidement que ce que prévoient les données de l'augmentation de la température de l'air seules. Aussi, les pluies extrêmes provoquent un retard dans le gel automnale, censé protéger le sol des effets latents de l'été (26).

Malgré tout, un ancien rapport du GIEC conclut que le réchauffement du pergélisol se fera sur des échelles de temps très longues ; mais la plupart des modèles utilisés peinent à intégrer tous les éléments responsables de la fonte comme ceux décrits en partie ci-dessus (24).

3.2.2 Conséquences écologiques : risques naturels

À ce stade, nous connaissons la tendance haussière du réchauffement du permafrost. Mais que représente-t-il en matière de risque lié à l'écologie et à l'Homme ? L'été 2020 a battu le record en termes de température en Sibérie : on a mesuré une période dépassant les 38°C ; sans oublier que le réchauffement s'accélère tous les ans. Le pergélisol contient la plus grande réserve de gaz à effet de serre, on l'estime à au moins deux fois la quantité présente dans l'atmosphère terrestre. Il provient d'une accumulation datant de dizaines de milliers d'années, une époque où les conditions de température et de gel avait permis de protéger la matière organique (plantes, animaux...) de la dégradation par les micro-organismes présents dans les sols. Depuis, le réchauffement climatique et le dégel du sol pourraient provoquer de nettes émissions de gaz carbonique dans l'atmosphère (27).

En plus, les modèles actuels ont des prévisions en se basant sur des phénomènes linéaires ou des changements saisonniers alors que des évènements locaux et agressifs peuvent provoquer, selon certains modèles, un dégel très brutal et accidents naturels tels que des effondrements du sol (*Figure 23*), des glissements de terrains et de l'érosion des sols qui à leur tour pourraient être source d'émissions de GES. Une étude a fait la synthèse des informations disponibles pour émettre une simulation de l'impact carbone du pergélisol en prenant en compte des émissions brutales liées à des épisodes extrêmement chauds ou à des

feux de forêts, étant eux aussi sources d'émissions majeures : un dégel brutal sur 2,5 millions de km² pourrait entraîner les mêmes conséquences climatiques qu'un dégel progressif sur les 18 millions de km². Quand les modèles classiques prévoient que les émissions liées au dégel progressif peuvent être absorbées par les écosystèmes, celles du dégel brutal compenseraient largement ces prévisions trop optimistes.



Figure 23 : Exemple des conséquences du dégel brutal sur le plateau de Peel, Canada. (Susan M et al. 2021)

Il est absolument nécessaire de prendre en compte ces événements non-linéaires pour prévoir la marche à suivre afin de rester en dessous des 2°C critiques d'augmentation de la température mondiale : en ne prenant en compte que les événements linéaires comme les changements saisonniers, un dépassement de 0,5°C d'une cible de maintien à 2°C d'augmentation de la température globale entraînerait une multiplication par deux des émissions de GES ; et un dépassement de 1,5°C provoquerait une multiplication par quatre.

Évidemment, ces estimations seront majorées si elles prennent en compte les dégels brutaux et les incidents climatiques liés (feux de forêts, glissement de terrain, etc) (27).

En conclusion, cette étude prévient qu'après avoir pris en compte les zones de dégel brutal, la réabsorption des GES par la végétation et le drainage des lacs, les modèles actuels sous-estimeraient grandement l'impact des émissions de carbone liées au dégel du permafrost (28).

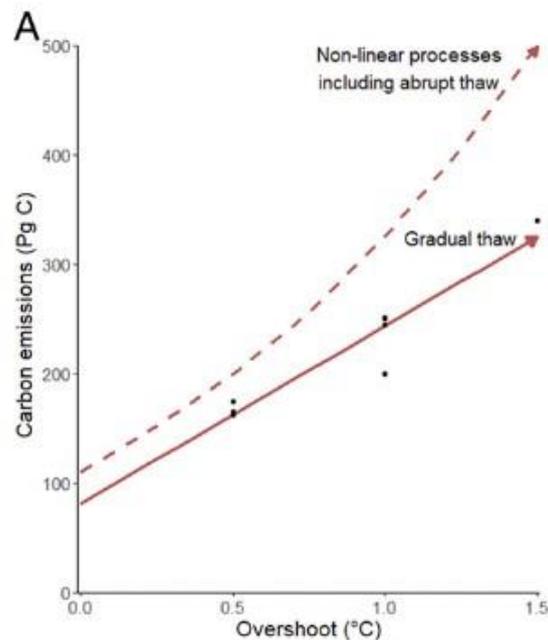


Figure 24 : Augmentation des émissions de carbone en fonction du dépassement de la limite de 2°C (MR Turetsky et al. 2020)

Le schéma ci-dessus montre que l'augmentation des émissions de carbone dépend des objectifs en termes de limitation de l'augmentation des températures au-dessus de 2°C : on illustre bien le fait que les événements brutaux de réchauffement du permafrost représentent une menace non négligeable.

3.2.2.1 Les mares de thermokarst

Une attention particulière doit être portée aux thermokarst, ces dépressions dues à un affaissement de terrain secondaire au réchauffement du sol ou à l'activité humaine comme la déforestation. Quand le sol dégel, des morceaux de roche tombent dans l'eau apportant des nutriments dégradés en CO₂ par les micro-organismes aquatiques. Ces « bioréacteurs » existent par millions juste en Antarctique et participent activement au réchauffement et aux émissions néfastes pour les écosystèmes. À certains endroits, le carbone libéré est âgé de plus de 20 000 ans : ce vieux carbone est libéré dans l'atmosphère mais peut-être accompagné d'autre micro-organismes, bactériens ou virologiques (29).

3.2.3 Conséquences écologiques : risque bactérien et virologique

En plus des scénarios se concentrant sur le climat, d'autres incorporent des données sur la grande diversité microbiologique de ces sols. La quantité de micro-organismes viables dans le pergélisol est évaluée à 10^8 cellules/g de sol sec.

Certaines études se sont concentrées sur la caractérisation de ces populations car cet habitat particulier pourrait contenir des communautés viables, inédites, adaptées au froid, avec un nouveau potentiel métabolique et potentiellement intéressantes sur le plan biotechnologique. Aussi, comme partout ailleurs, il est à craindre que des espèces pathogènes soient libérées en même temps que les GES dans l'environnement et les zones habitées. Cet effet attendu a déjà eu lieu : dans la péninsule de Yamal à 2500 km au Nord de Moscou en 2016, un enfant est mort, une vingtaine de personnes ont été hospitalisées et des milliers de rennes sont morts car tous ont été infectés par le bacille de l'anthrax, libérée du sol et du cadavre d'un renne congelé depuis les années 40 dont le troupeau avait à l'époque été victime d'une épidémie. Les potentiels effets du dégel du pergélisol, en plus des avalanches, des glissements de terrains, des coulées de débris, contiennent aussi la dispersion de matériel génétique via les systèmes fluviaux (30).

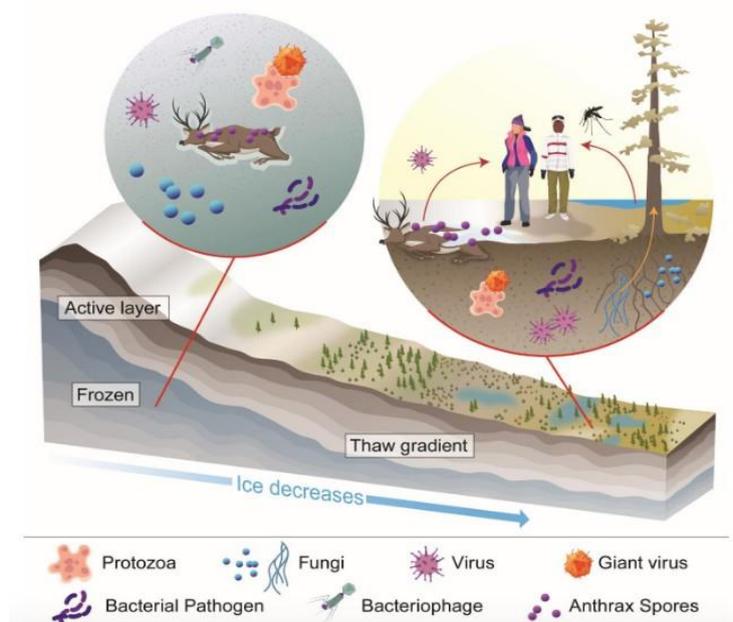


Figure 25 : Émergence d'agents pathogènes potentiels le long d'un gradient de dégel du permafrost (B Frey et al. 2015)

De nombreuses études ont prouvé que le pergélisol avait préservé un nombre monumental de cellules, de communautés microbiennes, d'enzymes ou d'acides nucléiques ; parfois dans des sols congelés et inchangé depuis des millions d'années dans lesquels ces individus ont pu rester les mêmes (31).

3.2.3.1 Risque bactérien

En prenant l'exemple de l'anthrax, une étude a calculé comment le réchauffement du sol pouvait avoir un impact sur la transmission de cette bactérie : le risque annuel par la maladie du charbon serait fortement dépendant de la taille de la couche active du pergélisol, surtout pour les couches profondes, et dépendant de la chaleur saisonnière car la probabilité d'être exposé aux spores des cadavres d'animaux infectés augmente. Ceux-ci peuvent rester disponibles dans les sols pendant plusieurs années avant d'être à nouveau rendus disponibles par le réchauffement.

Ce modèle prédit même que de simples techniques d'élevage ou d'agriculture pourraient, à un moment, exposer les populations à des transmissions endémiques. L'étude en question (32) met également en garde les populations et les autorités contre le danger que représente les anciennes fosses à bétails contenant des carcasses d'animaux infectés entre 1897 et 1925 où l'augmentation de la température au-delà des attentes pourrait libérer du gel les spores et transmettre facilement des micro-organismes. Des gènes de résistance aux antibiotiques ont été détectés dans des sols antérieurs aux activités humaines, ce qui pourrait représenter une sérieuse menace pour les populations car ils peuvent être transférés à l'Homme via des hôtes bactériens et avoir un impact négatif sur la santé humaine. Le potentiel de transmission de ces gènes de bactéries aux bactéries pathogènes pour l'Homme est défini comme « l'accessibilité humaine et la pathogénicité des gènes de résistance aux antibiotiques (ARG) ». Selon ce modèle, seuls les ARG présents dans hôtes pathogènes transmissibles à l'Homme posent un risque pour la santé humaine. Ces ARG se déplacent classiquement par transfert horizontal de gènes, de non-pathogène à pathogène. Néanmoins, une étude a évalué le risque d'accessibilité et la distribution globale des ARG dans une population, en utilisant plus de 4500 échantillons métagénomiques collectés dans plusieurs habitats (air, aquatique, terrestre,

artificiel, humain et autre), les résultats indiquent que l'accessibilité des ARG est très variable et que seule une fraction a montré une grande accessibilité aux humains, représentant tout de même un risque (33).

L'indice de risque global pour la santé (RI) que représentent ces ARG en prenant en compte quatre paramètres a été calculé : l'accessibilité humaine (AH), la mobilité (MO), la pathogénicité humaine (PH) et la disponibilité clinique (DC), tel que (33) :

$$RI = AH * MO * PH * DC$$

Sur les 2561 ARG disponibles pour l'étude, **23.78%** (figure 26) ont été jugé comme étant à risque pour la santé humaine, la plupart montrant des facilités à la résistance multiple aux antibiotiques communément utilisé comme les fluoroquinolones ou les tétracyclines. Dans de rares cas, certains ARG étaient résistants à la plupart des antibiotiques connus.

Au-delà du risque de transmission, ces bactéries jouent un rôle dans le « cercle vicieux » du réchauffement climatique local : plus il y a du dégel, plus le métabolisme des bactéries est réactivé, plus celles-ci dégradent la matière organique libérant des GES eux-mêmes responsables de plus de dégel.

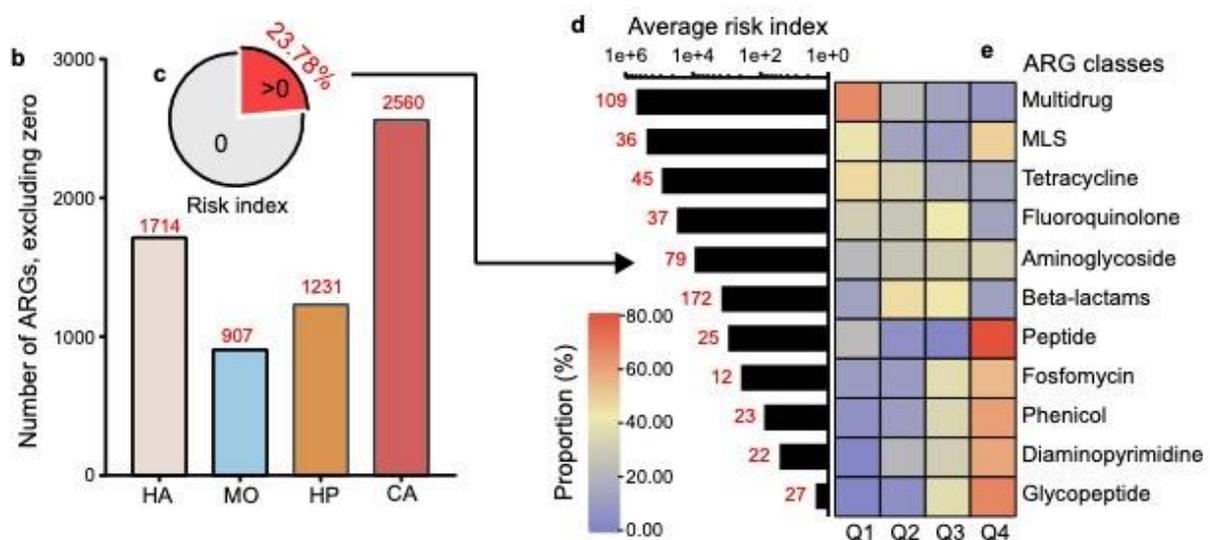


Figure 26 : Evaluation des gènes de résistance au ATB (Zhenyan Zhang et al. 2022)

3.2.3.2 Risque viral

Le risque viral est évidemment à considérer, le permafrost étant une vraie « banque » de virus plus ou moins anciens avec une vraie capacité à revenir à la vie même après des années d'inactivation. Par exemple en 2014, un virus géant, *Pithovirus sibericum*, a été mis en évidence dans un échantillon de permafrost de Sibérie datant de plus de 30 000 ans, ensuite réactivé en laboratoire et était surtout toujours infectant pour son hôte naturel, une amibe. Dans le même temps, deux virus ont été isolés d'un échantillon d'excrément de caribou, l'un étant un parent éloigné des géminivirus, des virus de plantes, l'autre étant un virus à ARN spécifique aux insectes utiles comme les abeilles. Ces deux virus ont été retrouvés parfaitement intacts après avoir passé plus de 700 ans dans la glace et mieux encore, le virus de plante a réussi, en laboratoire, à être infectieux pour la plante moderne *Nicotiana benthamiana* du Nord de l'Australie, cousine de la plante du tabac, alors qu'elle n'est pas son hôte naturel (34).

Les virus sont biologiquement considérés comme l'entité vivante la plus abondante sur Terre et nous commençons seulement à appréhender la diversité virale des sols du permafrost. De récentes études ont mis en évidence le fait que la plupart des virus détectés faisaient partie de la famille des virus double brins à ARN bactériophages et étaient pour une grande majorité, actifs. La composition de la communauté virale change à mesure que le permafrost dégel : on passe d'assemblages de virus de sol dans les sols intacts à des mélanges de virus du sol et de virus aquatiques dans les tourbières partiellement dégelées, en passant par des assemblages de virus aquatiques dans les habitats inondés complètement dégelés. Ces bactériophages particuliers portent des gènes auxiliaires qui permettent à leur hôte de surmonter des périodes de limitations des ressources. Ces virus sont les plus étudiés du permafrost mais la pauvreté des informations disponibles fait penser que nous passons peut-être à côté d'une quantité inconnue de virus qui pourrait émerger en tant que nouveaux pathogènes. La potentielle menace réside dans le fait que ces virus « endormis » pourraient retrouver leur activité infectieuse, comme le virus de la variole présent dans l'environnement ou le virus H1N1 détecté dans les tissus et poumons congelés de victimes de la grippe espagnole de 1918.

(35) Dans le tableau qui suit (*figure 27*), on voit quelques exemples d'organismes infectieux potentiellement pathogènes pour l'Homme, les animaux ou les plantes ; classés en fonction de la maladie qu'ils peuvent causer, et de l'échantillon duquel ils ont été isolés.

Biological entity	Name	Disease caused	Type of pathogen	Sample detected	Outbreak
<i>Bacterium</i>	<i>Bacillus anthracis</i>	Anthrax	Human or animal pathogen	Siberia permafrost	In 2016, a person and thousands of reindeer died; between 1897 and 1925, 1.5 million deer died
<i>DNA virus</i>	Variola virus	smallpox	Human or animal pathogen	Northeastern Siberia	NA
	Ancient Caribou Feces associated Virus (aCFV)	asymptomatic infection	Plant pathogen Fungal pathogen	*700-y-old caribou feces from a subarctic ice patch	NA
<i>Fungus</i>	Members of the genera <i>Ascochyta</i> , <i>Entyloma</i> , <i>Epicoccum</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Gaeumannomyces</i> , <i>Microdochium</i> , <i>Phaeosphaeria</i> , and <i>Phoma</i>	Leaf spot, defoliation, and a reduction in yield and crop value	Plant pathogen	Ancient permafrost from Siberia (16,000-32,000 years old)	NA
	Members of <i>Cordyceps</i> , <i>Paecilomyces</i>	Paralysis or mortality	Insect pathogen	Ancient permafrost from Siberia (16,000-32,000 years old)	NA
<i>RNA virus</i>	Cripavirus	Paralysis or mortality	Insect pathogen	700-year-old caribou feces in subarctic	NA
	H1N1 virus	Influenza	Human or animal pathogen	frozen lung tissues of 1918 influenza victims	NA
	Tomato Mosaic Tobamovirus (ToMV)	Tomato mosaic disease	Plant pathogen	*140,000-year-old Greenland ice core	NA

Figure 27 : Exemple de potentiels agents pathogènes du permafrost (Wu R et al. 2022)

Les quelques virus géants, dont nous parlerons plus en détail, identifiés et caractérisés à ce jour ne posent supposément pas de réelle menace pour la santé humaine étant donné que leurs hôtes naturels sont des micro-eucaryotes comme les protistes ou les algues. Cependant, un individu de cette famille de virus, identifié à partir d'un échantillon d'eau dans le cadre d'une enquête sur une épidémie de pneumonie, s'est avéré capable de pénétrer dans les cellules myéloïdes de l'Homme et de la souris. L'infection a entraîné des réactions types telles

que l'augmentation de l'ADN viral, la diminution de la viabilité des macrophages et une importante présence d'anticorps.

À l'heure actuelle, il n'existe toutefois aucune preuve que des virus géants isolés et réactivés provenant du pergélisol puissent provoquer des infections humaines, mais il est évident qu'il existe une importante lacune dans les connaissances sur les virus du permafrost et encore plus sur les virus géants : la surveillance est et doit être permanente. Le risque d'une épidémie d'un virus de plante n'est pas à sous-estimer tant les conséquences pourraient être problématiques (36).

3.3 Facteurs déterminant le risque d'émergence de maladies infectieuses à partir d'anciens pathogènes

L'introduction des antibiotiques, des antibactériens et des vaccins a permis à la médecine moderne d'être optimiste quant à sa capacité à gérer et contrôler les maladies infectieuses. Cependant, cet optimisme a été terni depuis la prise de conscience du fait des nouvelles menaces de maladies infectieuses qui continuent d'apparaître et des anciennes maladies qui continuent de s'adapter. Les progrès dans les domaines de l'urbanisation et de la mondialisation ont été à l'origine de nombreux changements sociétaux et comportementaux, et les interactions hôtes-pathogènes évoluent en conséquence (37). Ces nombreux facteurs et association de facteurs contribuent à l'émergence ou réémergence de maladies infectieuses. Parmi eux, on peut citer ci-dessous :

3.3.1 Le facteur démographique :

La croissance de la population, les migrations, la mortalité différentielle et les interactions entre ces sous-facteurs contribue à l'émergence et la réémergence de maladies infectieuses. 70 millions de personnes s'ajoutent tous les ans au nombre d'habitants avec un prévisionnel de 8 milliards d'humains sur la Terre en 2024. Le vieillissement est associé à un réservoir plus important pour la transmission d'organismes résistants aux antibiotiques, que

ce soit en communauté ou en structure de soins, et est associé à une sensibilité accrue aux infections en raison de la baisse de l'immunité et à la surcharge des établissements d'accueil de longue durée.

Les voyages internationaux qui comprennent le commerce mondial, l'immigration et les voyages d'agrément ont un impact sur la transmission de maladies autrefois considérées comme étant exclusivement exotiques.

3.3.2 Le facteur environnemental

Le climat a toujours été un des principaux facteurs d'apparition et de modulation de la sévérité de certaines pathologies mais, jusqu'à récemment, les changements se produisaient à une échelle si lente qu'ils étaient peu perceptibles. En plus des conséquences sur le permafrost décrites ci-dessus, le réchauffement climatique accélère l'émergence de maladies infectieuses en perturbant le cycle hydrologique de la Terre ce qui augmente les épisodes de sécheresse, de pluie violente ou d'inondation. Ces conditions uniques favorisent l'émergence de maladies infectieuses en augmentant le nombre de vecteurs, mais aussi en raison de l'apparition de pénuries alimentaires et par la contamination des grandes sources d'eau. L'augmentation des températures agrandit la niche de certains insectes vecteurs de maladies infectieuses, ceux-ci étant dépendant d'une température et d'une humidité élevée pour se reproduire. Il y a eu de récents exemples de résurgence spectaculaire de paludisme dans des zones endémiques comme en Asie, en Amérique latine ou en Afrique centrale. Certains rapports de cas de paludisme sont inquiétants, notamment dans des zones historiquement exemptes de paludisme comme le Sud des Etats-Unis.

3.3.3 Le facteur matériel : amélioration de la détection des pathogènes

Les outils et les méthodes utilisés pour la détection des pathogènes s'améliorent et se perfectionnent avec le temps, notamment dans les domaines de l'identification génotypique et moléculaire ; et avec eux la capacité croissante à détecter les infections par des agents pathogènes inhabituels ou nouveaux. Ces 10 dernières années, on a vu un nombre croissant

d'agents pathogènes nouveaux, auparavant inconnus et aujourd'hui identifiés à partir d'échantillons cliniques et caractérisés par des méthodes moléculaires. Bien que la découverte de ces agents pathogènes et leur association à des maladies courantes donnent l'impression que ces entités sont apparues récemment, les maladies induites par ces infections existent depuis longtemps.

Par exemple, les techniques de RT-PCR sont utilisées pour détecter et quantifier le virus de l'hépatite C en laboratoire pour contrôler les échantillons lors d'approvisionnement en sang. Ceci a permis de découvrir qu'une grande épidémie de VHC parmi les personnes recevant du sang ou des produits sanguins infectés ou ayant d'autres comportements à haut risque pour la transmission d'agents pathogènes transmissibles par le sang se produit depuis plusieurs décennies mais n'était pas détectée auparavant.

Aussi, l'agent responsable de la maladie de Whipple, *Tropheryma whipplei*, est un autre micro-organisme non cultivable qui a été identifié par des méthodes moléculaires.

3.3.4 L'évolution des micro-organismes

Les micro-organismes évoluent constamment en réponse aux différentes pressions sélectives directes et indirectes de leur environnement. En réponses à celles-ci, on a vu un développement mondial de la résistance aux antimicrobiens chez les agents pathogènes humains courants. Après l'introduction de la pénicilline et des sulfamides, un grand nombre de bactérie a développé une résistance à un ou plusieurs types d'antibiotiques ou d'association d'antibiotiques. Les options médicamenteuses pour le traitement des infections sont de plus en plus limitées voire parfois inexistantes, et l'OMS a déjà classé ce phénomène parmi les plus grands enjeux de santé publique mondiale.

Un des principaux facteurs d'apparition rapide de la résistance aux antibiotiques est la surutilisation de ces substances alors qu'elles n'avaient pas leur place dans la stratégie thérapeutique ou préventive, et la surexposition aux agents anti-microbiens pour les animaux de rente pour améliorer leur croissance, améliorer leur rendement et prévenir les maladies dans les élevages : ceci est une pratique courante et elle représente à elle seule plus de la

moitié de l'utilisation mondiale des antibiotiques. Ces pratiques contribuent fortement à l'émergence de nouvelles souches résistantes chez les humains, dont certaines pouvant provoquer des maladies, des infections graves, des complications, des séjours hospitaliers plus longs et une mortalité accrue (37). Le *Staphylococcus aureus* tue chaque année plus d'américains que le VIH, la maladie de Parkinson et les homicides combinés.

Dans les pays occidentaux et industrialisés, les antibiotiques sont souvent sur-prescrits et surutilisés. La sur-prescription d'antibiotiques est un problème particulier dans les soins primaires (« soins de santé essentiels universellement accessibles à tous les individus et à toutes les familles de la communauté par des moyens qui leur sont acceptables, avec leur pleine participation et à un coût abordable pour la communauté du pays.", *OMS 1978*), où les virus sont à l'origine de la plupart des infections. Environ 90 % de toutes les prescriptions d'antibiotiques sont émises par des médecins généralistes. Les infections des voies respiratoires sont le principal motif de prescription (38). Si des programmes mondiaux ne sont pas mis en place pour contrôler l'utilisation inappropriée des antibiotiques, l'incidence des cas graves de résistance aux antimicrobiens pourrait continuer à augmenter dans le monde entier. Les décès dus à des infections courantes qui étaient auparavant traitables deviendront plus nombreux.

Finalement, il est de bon de rappeler que les maladies infectieuses, nouvelles, adaptées, émergentes, et difficiles à traiter revêtent une importance croissante dans le système de soin mondial. Les changements démographiques, écologiques, technologiques ont révolutionnés la façon qu'ont les micro-organismes de voyager et de s'implanter dans de nouvelles zones, en exposant des populations à risque à de nouvelles pathologies. Les agents pathogènes ne connaissent pas les frontières nationales, et la rapidité avec laquelle ces individus peuvent faire le tour du monde fait des maladies infectieuses un énorme défi pour les gouvernements et pour les systèmes de soins de santé publics. Une stratégie mondiale pour faire face à l'émergence et à la réémergence des menaces de maladies infectieuses dans le monde doit être élaborée et mise en œuvre dès que possible.

3.4 Conclusion

Nous avons vu dans cette partie la grande diversité que présente le permafrost, tant sur le niveau structurel que sur le plan de l'hétérogénéité de ses populations de micro-organismes. L'évolution du climat et la dégradation de ces sols représentent une menace croissante pour l'écologie (glissements de terrains, éboulement, incendies...) mais aussi un potentiel problème pour la santé des populations : l'association entre des micro-organismes si vieux, peu ou pas connus, parfois pathogènes, et dont la nature fondamentale échappe encore aux spécialistes ; et des facteurs de risque comme ceux décrits ci-dessus notamment l'adaptation ou la non-réponse aux traitements anti-microbiens modernes et la démographie changeante pourra, à terme, sans doute être évoquée comme étant un nouvel objectif de préservation de la santé des populations.

Dans la prochaine partie, nous nous attarderons plus précisément sur ce que sont réellement les virus géants, nous verrons leurs particularités biochimiques et physiques en détaillant les techniques qui ont permis de les caractériser, l'interaction qu'ils ont avec leur environnement, la propension qu'ils ont à infecter de façon pathogène ou non leur(s) hôte(s) et leur rôle dans une potentielle réexposition en raison de la fonte des sols.

4. Les virus géants

4.1 Introduction au concept de virus géant

Après la définition exacte des virus et les innovations qui ont suivies à leur sujet, la découverte du concept des virus géants a eu un retentissement international. En 1992, une équipe de scientifiques avait déjà isolé le Mimivirus et l'avaient considéré à tort comme une bactérie coque Gram positive. Ce n'est qu'en 2003 que ce virus, *Acanthamoeba polyphaga mimivirus* (APMV), fut bel et bien caractérisé comme tel étant donné qu'il ne possédait pas d'ADN ribosomal, et remit en cause l'entièreté de la classification et la définition même des virus (39).

Il est aujourd'hui admis que les virus géants représentent un groupe monophylétique de plusieurs virus eucaryotes se reproduisant dans le cytoplasme de leurs hôtes, les grands virus nucléo-cytoplasmiques à ADN (NCLDVs) et contiennent les plus grands individus connus à ce jour : les mimivirus, les pandoravirus et les pithovirus. Leur génome peut dépasser les 2,5 Mb et la taille de leurs virions atteint et dépasse les 1,5µm parfois visibles au microscope optique ; leurs caractéristiques moléculaires les rapprochent de celles des bactéries et des archées (40). Morphologiquement, ces virus atteignent des tailles supérieures à celles de certaines bactéries et codent pour autant de gènes, parfois plus.

Ces nouvelles informations ont amené à de nouvelles hypothèses concernant l'évolution et l'origine des virus géants : on a même parlé d'ancêtres cellulaires, un quatrième domaine de la vie cellulaire disparu via une évolution réductrice. D'autres analyses phylogénétiques tendent, elles, à dire que ces virus géants dériveraient plus simplement de l'acquisition de gènes d'hôtes cellulaires faisant d'eux des chimères ou des « voleurs de gènes ».

La discussion s'est même tournée vers le débat fondamental de la nature des virus en général, à savoir s'ils devraient ou non être considérés comme vivants, ou même s'ils devraient faire vraiment partie de l'arbre de la vie.

L'intérêt porté à ces nouveaux individus fut fort et les nouvelles découvertes n'ont pas tardé : dans la décennie qui suivit, on en a découvert de formes et de tailles bien différentes comme

les pandoravirus et les pithovirus avec une forme nouvelle, asymétrique, en forme d’amphore, complètement différent des autres NCLDVs y compris les mimivirus ; le mollivirus avec une forme de virion sphérique ; ou encore le tupanvirus, doté d’une machinerie de traduction remarquablement complète sauf pour les ribosomes. Dans la majeure partie des cas, ces virus géants partagent la plupart des caractéristiques des NCLDVs : ces derniers ont donc été proposés pour entrer dans l’ordre des *Megavirales*, ce qui n’a toujours pas été accepté à ce jour par le Comité international de la taxonomie des virus. Sur les clichés qui suivent, on voit sous différents angles certains des virus géants les plus connus à ce jour : Mimivirus, Pandoravirus, Pithovirus et Mollivirus. Leur taille étonnante leur permet d’être visible au microscope optique, et sont aussi observés en MEB et MET.

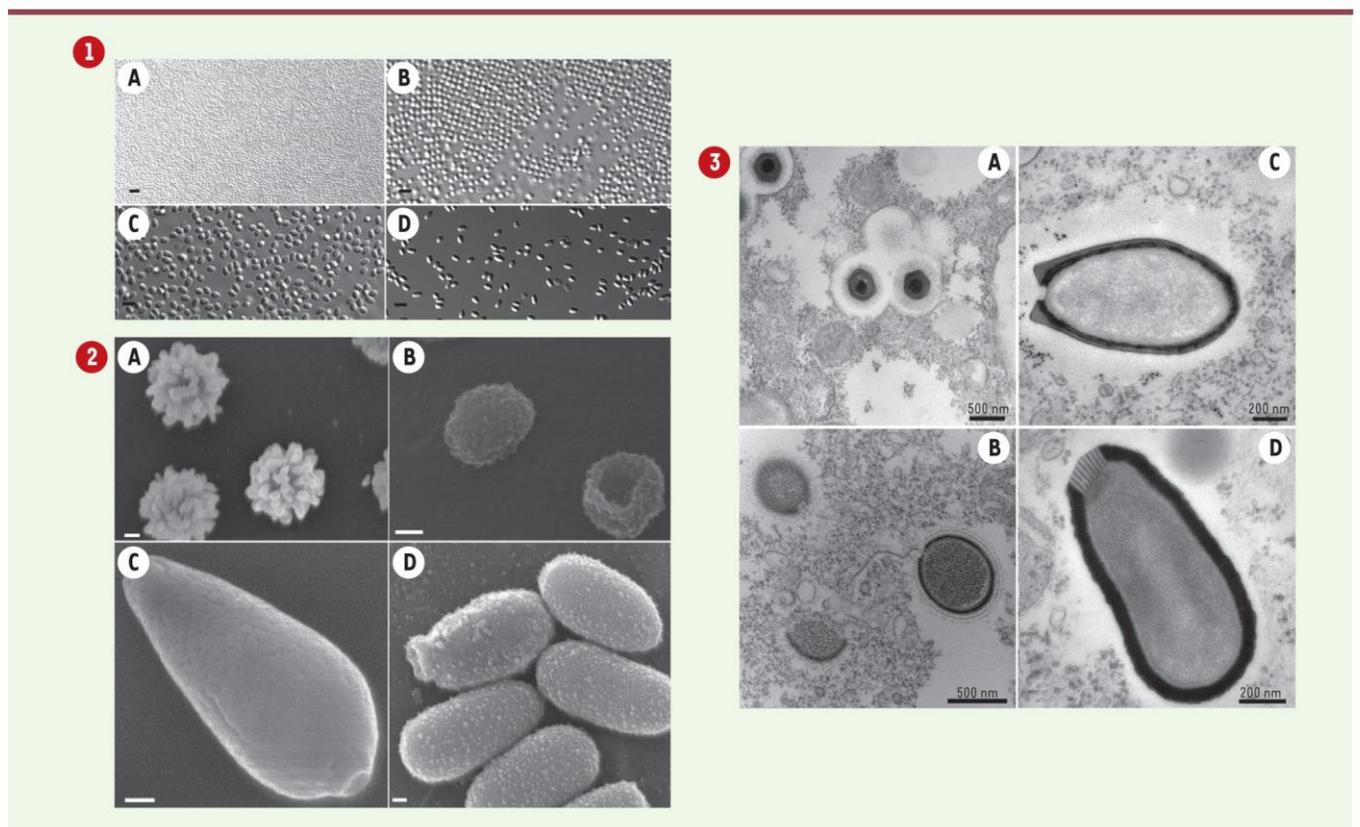


Figure 28 : Morphologie en (1) microscopie photonique, en (2) microscopie électronique à balayage, en (3) microscopie électronique à transmission. (Claverie et Abergel, 2016)

Sur le premier cliché (1) (*figure 28*), on observe au microscope optique et au grossissement x63 en A : Mimivirus, en B : Mollivirus, en C : Pandoravirus, et en D : Pithovirus. Pour le reste des clichés, l'ordre est le même. L'échelle mesure 2µm.

Sur le second cliché (2) en MEB, l'échelle est à 100nm. Enfin, sur le dernier en MET, l'échelle est entre 200 et 500nm comme indiqué.

4.2 Origine du gigantisme viral

4.2.1 Origine génétique et phylogénie

Les études ont montré que ces différentes familles de virus géants infectent divers eucaryotes comme les animaux, les algues ou encore les protistes ; ce qui permet de suggérer une origine ancienne. Des analyses phylogénétiques ont mis en évidence 3 grands groupes :
(40)

- Le groupe MAPI pour *Marseilleviridae*, *Ascoviridae*, *Pitho-like viruses*, *Iridovirida*. Parmi les trois branches principales dans la phylogénie des NCLDV, celle-ci comprend le plus large éventail de tailles de génome, d'environ 100 kb dans les plus petits iridovirus à plus de 1,5 Mb dans les orphéovirus, un membre récemment découvert des Pithoviridae
- Le groupe qui contient les familles des *Mimiviridae* et *Phycodnaviridae* ainsi que les pandoravirus : c'est le plus grand groupe des trois.
- Le groupe qui contient les familles des *Poxviridae* et *Asfarviridae* ; ainsi que les virus récemment découverts qui sont apparentés aux *asfarviridae* mais qui infectent les protistes.

Afin d'obtenir une collection à jour des NCLDV, les spécialistes ont utilisé une technique de comparaison de gènes : universels dans des familles (souvent des gènes de la capsid ou de l'ATPase) ou absents dans d'autres :

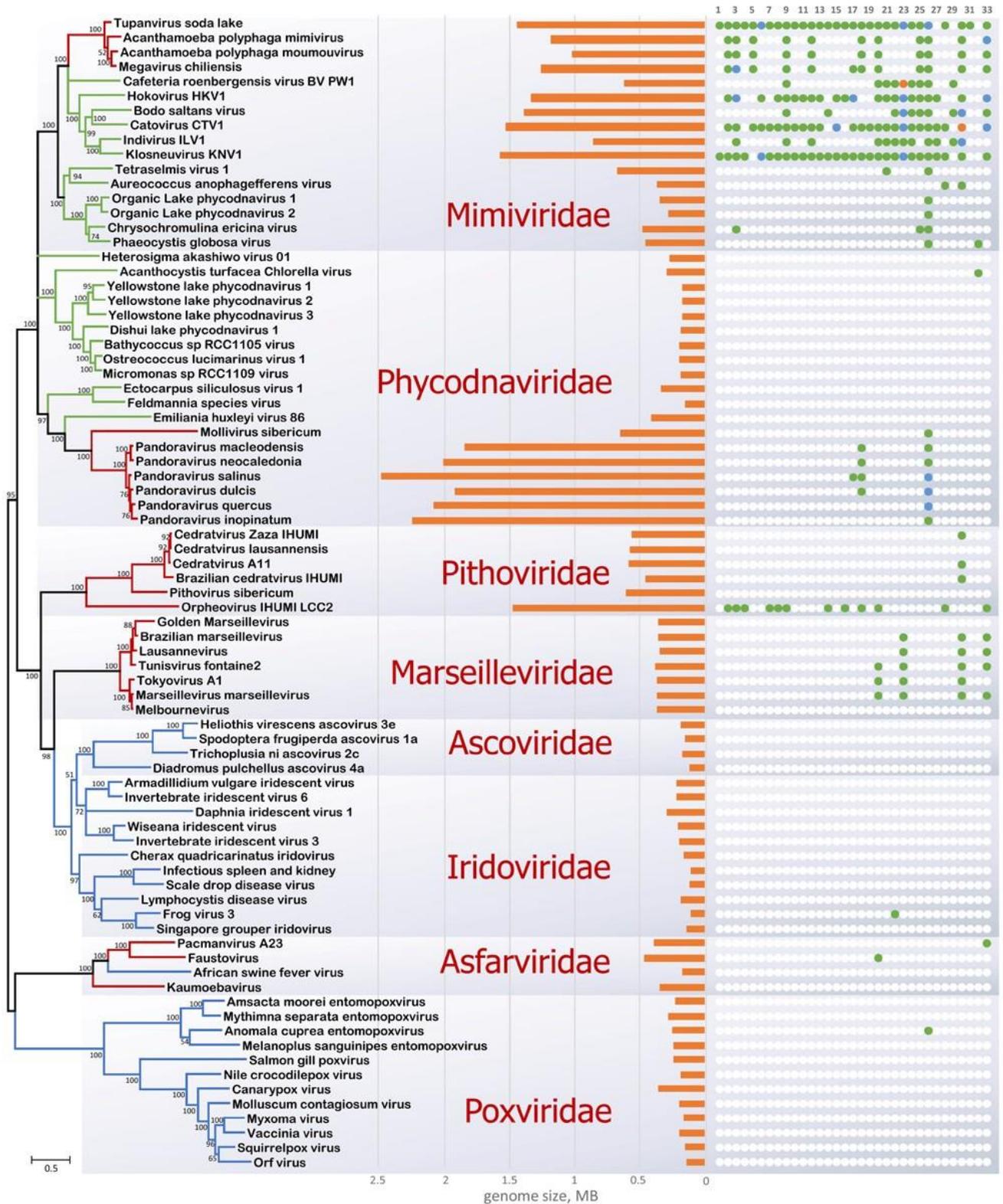


Figure 29 : Arbre phylogénétique de cinq gènes presque universels dans les NCLDVs (Koonin et al. 2018)

Cet arbre (*figure 29*) a été conçu grâce à un alignement concaténé de cinq protéines presque universellement conservées : ADN polymérase, protéine de capsid, ATPase, hélicase et facteur de transcription. La couleur des branches indique les hôtes confirmés ou probables : rouge, amœbozoaires ; vert, autres protistes ; bleu, métazoaires. Les chiffres des branches internes indiquent le degré de vraisemblance dans la descendance (% en fonction de nombre de gènes perdus ou gagnés). Les barres d'échelle représentent la taille du génome en Mb.

Cette reconstruction donne une image impressionnante de l'histoire chaotique des NCLDV, dominée par l'acquisition de gènes même si plusieurs branches sont liées à une perte significative de gènes. Il semblerait que pendant l'évolution des trois plus grosses branches de virus géants - mimivirus, pandoravirus et pithovirus – ils aient évolué séparément et aient inclus l'accumulation régulière de génomes viraux de plus en plus énormes et sophistiqués. On note aussi un défaut d'interaction entre virus géants et les animaux ce qui pourrait être une indication de certains mécanismes favorisant l'expansion du génome viral chez les eucaryotes unicellulaires. Cependant, les spécificités des interactions virus-hôte chez les protistes qui pourraient être cruciales pour la formation de virus gigantesques, sont encore inconnues (40). En fait, deux scénarios s'affrontent. Étant donné qu'à chaque individu découvert, on se rend compte que la plupart de ses protéines sont sans similitudes avec d'autres connues, la théorie d'une origine commune est peu vraisemblable. Soit les virus géants ont pour origine quelques gènes très amplifiés et qui ont réussi à atteindre la taille qu'ils ont aujourd'hui ; soit, au complet opposé, ils sont la fin d'une évolution de réduction progressive de taille les faisant passer du statut d'individus indépendants à celui de parasites intracellulaires indépendants, surtout qu'ils sont incapables de traduire leurs propres protéines (41).

Finalement, on dira d'eux que les virus géants sont des anomalies de la virosphère tellement la taille de leurs particules et de leur génome se situe au-delà de la fourchette de taille typique des procaryotes, parfois semblables à des cellules. Pourquoi les virus sont-ils si grands ? Le fait qu'ils en aient la capacité est probablement une partie de la solution. Il semble que le

développement par les vieux NCLDV d'une machinerie de réplication forte et indépendante ait ouvert la porte à l'expansion du génome.

En outre, il semble que les protistes hôtes servent de "creuset" pour l'acquisition et l'échange de gènes, permettant aux gros virus en évolution de prendre des gènes de l'hôte, des bactéries endosymbiotiques qu'il abrite et d'autres virus.

Le taux d'expansion du génome des virus a peut-être des limites strictes, mais nous ne les connaissons pas.

Seuls les pandoravirus, qui présentent des virions particuliers en forme d'amphore, ont des génomes plus grands que les plus grands virus icosaédriques jusqu'à présent, à savoir klosneuvirus et orpheovirus. Il semble très probable que de nombreux nouveaux virus gigantesques, ayant à la fois la forme conventionnelle et irrégulière du virion, seront identifiés.

4.3 Complexité et diversité du génome

La plupart des gènes et des protéines des virus géants ont encore des fonctions inconnues.

Dans leurs séquences génétiques, la proportion de protéines non caractérisées varie de 65 à 85 %. Une des découvertes les plus frappantes concernant les protéomes (ensemble des protéines exprimées, dans des conditions données et à un moment donné) des virus géants est la présence de fonctions protéiques qui font partie des caractéristiques des organismes cellulaires et qui ne sont jamais détectées chez d'autres virus.

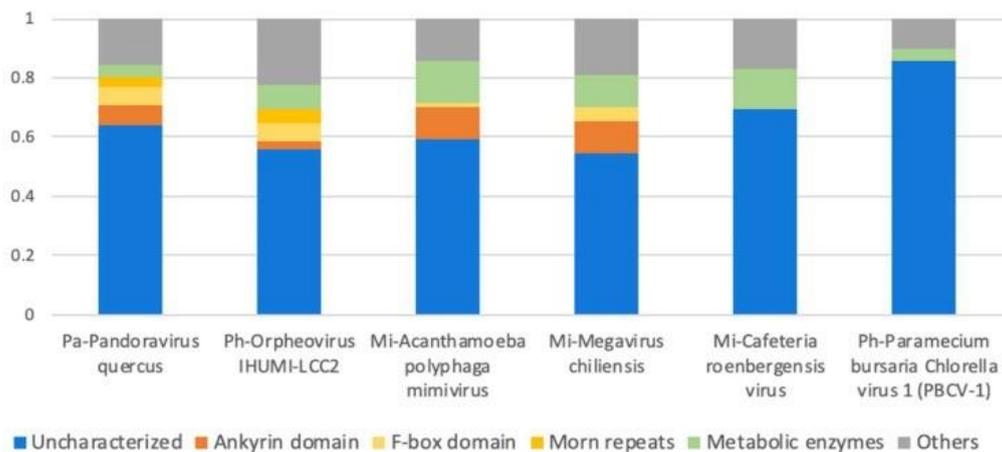


Figure 30 : Fonctions protéiques chez six représentants de virus géants appartenant à trois familles

Sur ce graphique (figure 30), on voit six virus géants représentants de trois familles virales (*Pa* : *Pandoviridae* ; *Ph* : *Phycodnaviridae* ; *Mi* : *Mimiviridae*) et la répartition en proportion de leurs fonctions protéiques : dans la quasi-totalité des cas, les protéines ne sont pas caractérisées et leurs fonctions restent inconnues.

Pour illustrer cette complexité, des études ont analysé le génome du virus *Cafeteria Roenbergensis* (CroV) de la famille des *Mimiviridae*, infectant les communautés de plancton marin du golfe du Mexique. Les résultats ont montré que malgré son affiliation à une famille virale reconnue, la majorité des protéines de ce virus ne présentait presque pas de similarité avec d'autres séquences de protéines connues du monde viral. Parmi les protéines restantes qui présentent des correspondances significatives avec d'autres protéines de tous les domaines de la vie, 45 % sont des séquences eucaryotes, 22 % proviennent de bactéries, et le reste provient principalement d'autres virus. Une répartition similaire de l'origine des protéines s'applique aux autres membres de la famille *Mimiviridae*. Le protéome de CroV comprend un riche ensemble de gènes impliqués dans la traduction des protéines.

En plus de la traduction, de nombreuses protéines de CroV sont associées à la machinerie de transcription. Plus précisément, le protéome de CroV contient plusieurs sous unités de l'ARN polymérase II ADN-dépendante, des facteurs d'initiation, d'élongation et de terminaison, l'enzyme de coiffage de l'ARNm et une poly(A) polymérase. Les résultats laissent supposer que le virus peut activer sa propre transcription dans les foyers de l'usine virale dans le cytoplasme

de sa cellule hôte. Une autre fonction inattendue détectée dans CroV est la réparation de l'ADN, en particulier des dommages causés par les rayons UV et la réparation par excision des bases. D'autres fonctions de maintien de l'ADN trouvées chez CroV comme régulation de la réplication de l'ADN grâce à l'hélicase et les topoisomérases (type I et II). Finalement, le virus possède la plupart des fonctions attribuées classiquement aux organismes cellulaires.

Ceci montre bien la complexité inattendue de certains spécimens de virus géants, et d'autres découvertes sont sans doute à attendre. Pour ce faire, les techniques d'isolement, de détection et de caractérisation évoluent avec le temps ; c'est le point que nous allons aborder.

4.4 Techniques d'isolement et de détection des virus géants

La découverte et l'isolement des virus géants est une course depuis plusieurs années. À mesure que les méthodes de séquençage progressent, la métagénomique contrecarre la coculture en détectant plus rapidement les génomes des grands virus. Cependant, la principale méthode d'isolement de ces virus, la coculture d'amibes et de grands virus, a été considérablement améliorée depuis la découverte de ces agents pathogènes.

Une méthode innovante a été créée à l'aide d'un microscope de criblage à haut débit pour le suivi en temps réel de la coculture en utilisant des algorithmes améliorés qui ciblent les amibes infectées. En termes de vitesse et de sensibilité de détection, la rapidité et le taux d'isolement de cette stratégie ont pratiquement amené la coculture au même niveau que les approches de séquençage (42). Ce système a révélé un niveau de sensibilité et de reproductibilité très élevé, le logiciel et l'algorithme étant capables de déceler une infection alors que seulement 3% des cellules hôtes étaient effectivement infectées. Le succès de cette méthode complètement automatisée a permis d'évaluer le pouvoir infectieux des virus géants sur un panel d'amibes présélectionnées en comparant des intensités de fluorescence différentes en fonction du stade de réplication de la cellule hôte.

Par exemple, l'amibe *A. Castellani Neff* a été infectée avec plusieurs individus de virus géants. En moyenne 8h après (post-infection ; pi), on repère un point fluorescent dans le cytoplasme de l'amibe révélant l'usine de réplication virale. Selon le virus, on voit la mesure de la plus grande fluorescence correspondant au moment où la multiplication virale est la plus forte. En conséquence de cela, c'est en général à 48h pi qu'on note une grande diminution du nombre de cellules et de fluorescence : c'est la lyse cellulaire et la libération des nouveaux virions. Lorsque *A. Castellani Neff* a été infectée, le Pacmanvirus a fait preuve d'une aptitude virale et d'une infectivité étonnantes, présentant une lyse cellulaire massive 12 heures après l'infection. À 48h pi, une autre augmentation de l'intensité du signal a été observée, qui a été causée par une réinfection tardive.

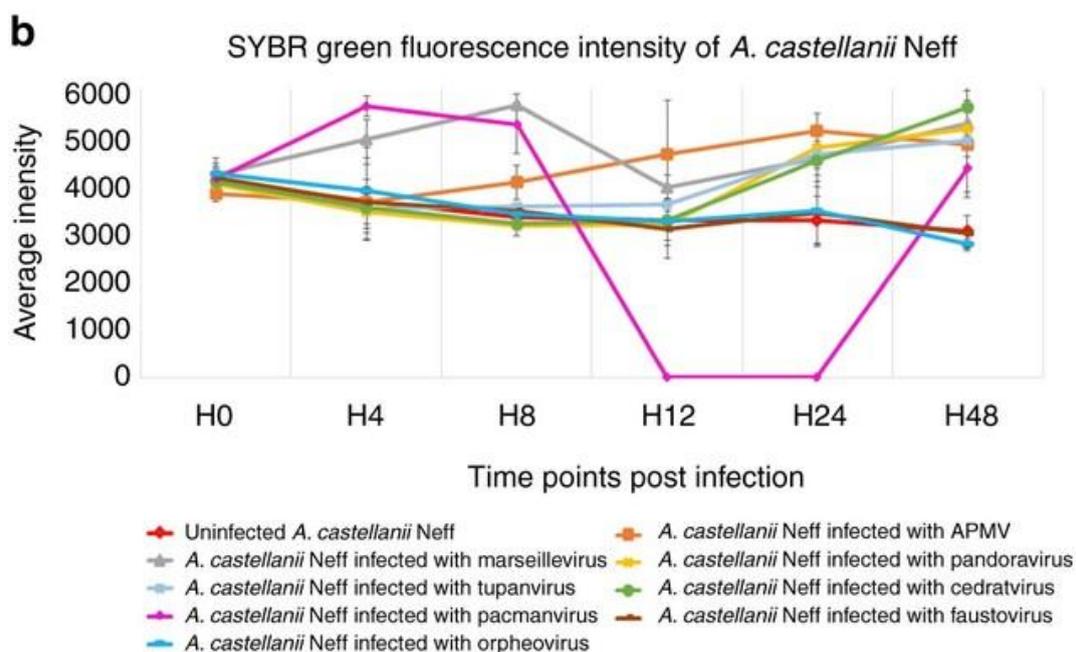


Figure 31 : Profils et signatures de l'infectivité des virus géants chez *A. Castellani Neff* analysés par criblage à haut débit : mesure de la fluorescence (Francis et al.)

On voit bien ici (figure 31) les différents profils de signature de fluorescence des virus testés. La période entre 12h et 48h pi de Pacmanvirus correspond bien à la lyse cellulaire et donc à la disparition logique du signal. C'est sur le tableau suivant (figure 32) qu'on voit la diminution du nombre de cellules observées.

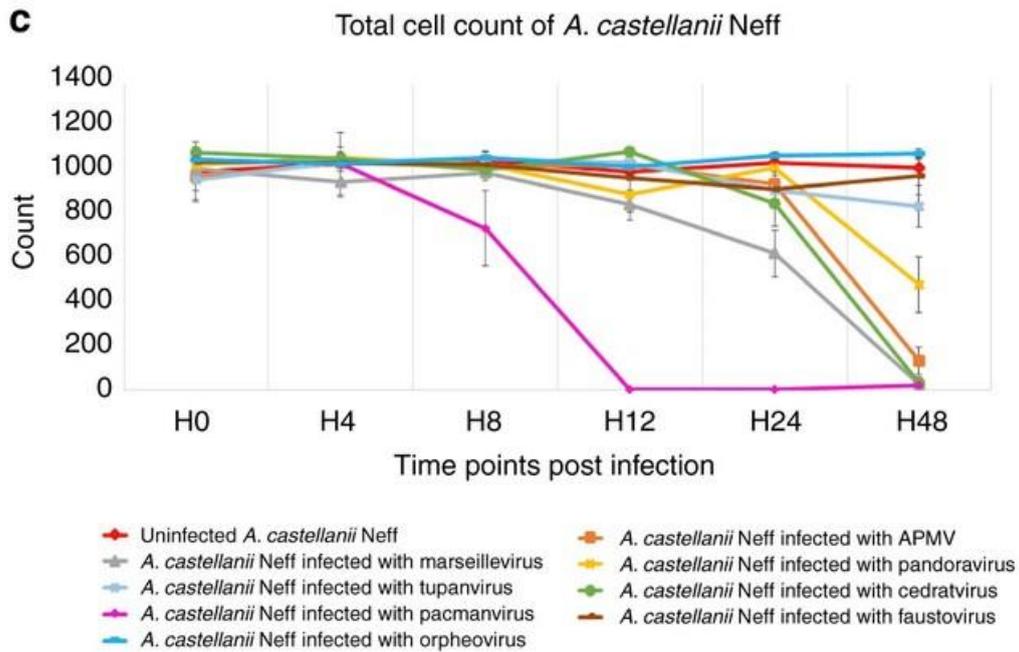


Figure 32 : Profils et signatures de l'inféctivité des virus géants chez *A. Castellani Neff* analysés par criblage à haut débit : mesure du nombre total de cellules (Francis et al.)

Des résultats similaires ont été observés chez le Marseillevirus, le pandoravirus et l'APMV. Cependant, on voit aussi que les amibes sont restées intactes quand exposées à orpheovirus ou faustovirus. Pour démontrer que l'intensité de fluorescence élevée est le résultat de la réplication de l'ADN viral, les expérimentateurs ont effectué une mesure complète de l'ADNdb dans les cellules. Les résultats ont révélé que les cellules infectées avaient plus d'ADN que les cellules témoins négatives. Les virus occupant le cytoplasme de la cellule ont produit des signaux de fluorescence de haute intensité provenant de la réplication de l'ADN viral qui a été confirmée par la quantification de l'ADN (42).

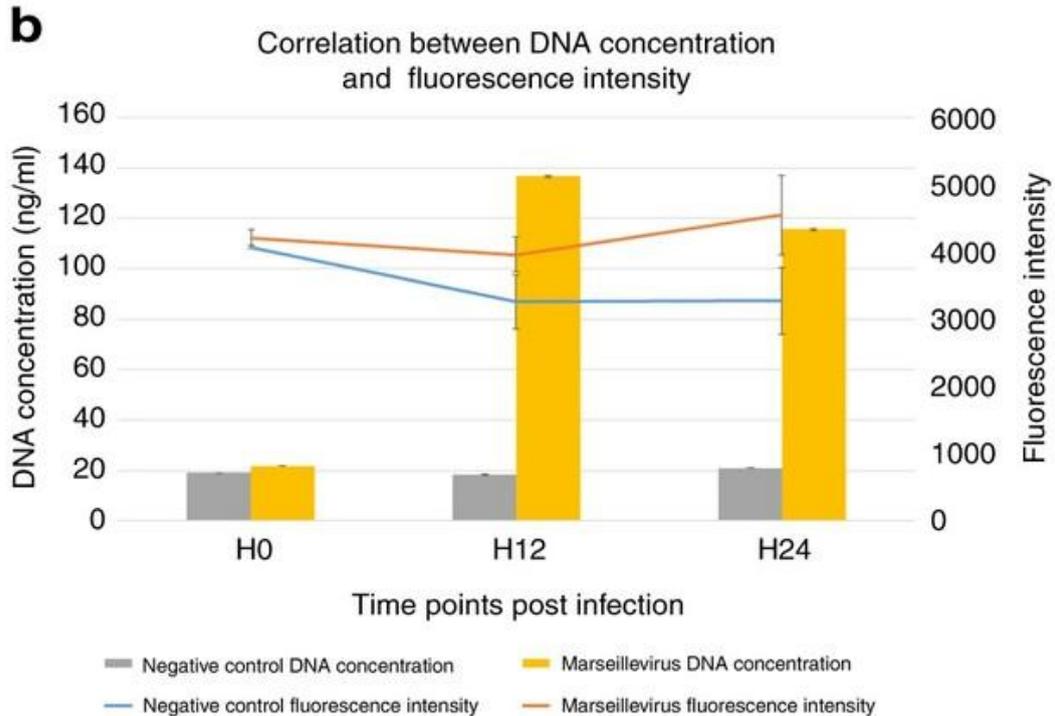


Figure 33 : Corrélation entre l'augmentation de l'intensité du signal de fluorescence et la réplication de l'ADN viral dans *A. Castellani Neff* infecté par *Marseillevirus* (Francis et al.)

On voit bien (*figure 33*) la corrélation existante entre la concentration en matériel génétique dans le cytoplasme de l'amibe infectée et l'intensité du signal fluorescent.

Cette méthode a donc permis de réaliser un profil infectieux spécifique à chaque virus et leur(s) hôte(s) associés. Le système d'automatisation associé à la stratégie de criblage à haut débit a permis de surveiller les cocultures en temps réel et de suivre la progression de l'infection dans le temps.

Ces techniques hautement sensibles sont complétées par d'autres méthodes de séquençage pour pallier le manque de détail notamment sur la partie clinique. En effet, la plupart des membres de Mimivirus peuvent infecter les amibes qu'infectent d'autres agents responsables de pneumonies comme *Legionella pneumophila*. Des anticorps secondaires à l'infection de virus géants ont été détectés chez 2 patients présentant une fièvre inexplicée, et une séroconversion a pu être démontrée dans 1 de ces cas. D'autres membres de Mimivirus, des Lentille Virus, ont été récupérés à partir du liquide de conservation de lentilles de contact et du fluide broncho-alvéolaire d'un patient tunisien présentant une pneumonie. Aussi, des séquences correspondant à l'ADN de mimivirus et de virophages ont été détectées dans les

métagénomiques d'échantillons respiratoires humains ou de fèces. Chez les Marseillevirus, deux nouveaux membres de ce groupe, nommés Senegalvirus et Giant Blood Marseillevirus, ont été isolés à partir de matières fécales et de sang collectés respectivement chez un jeune homme vivant dans une région rurale du Sénégal et chez un donneur de sang à Marseille (43). Par conséquent, il est rapidement devenu indispensable de développer des méthodes pouvant détecter ces virus géants afin d'évaluer leur prévalence dans les échantillons cliniques. Ces techniques, en plus de donner énormément de détails sur leur génome, permettent in fine d'accéder à des clichés précis (*figure 34*) :

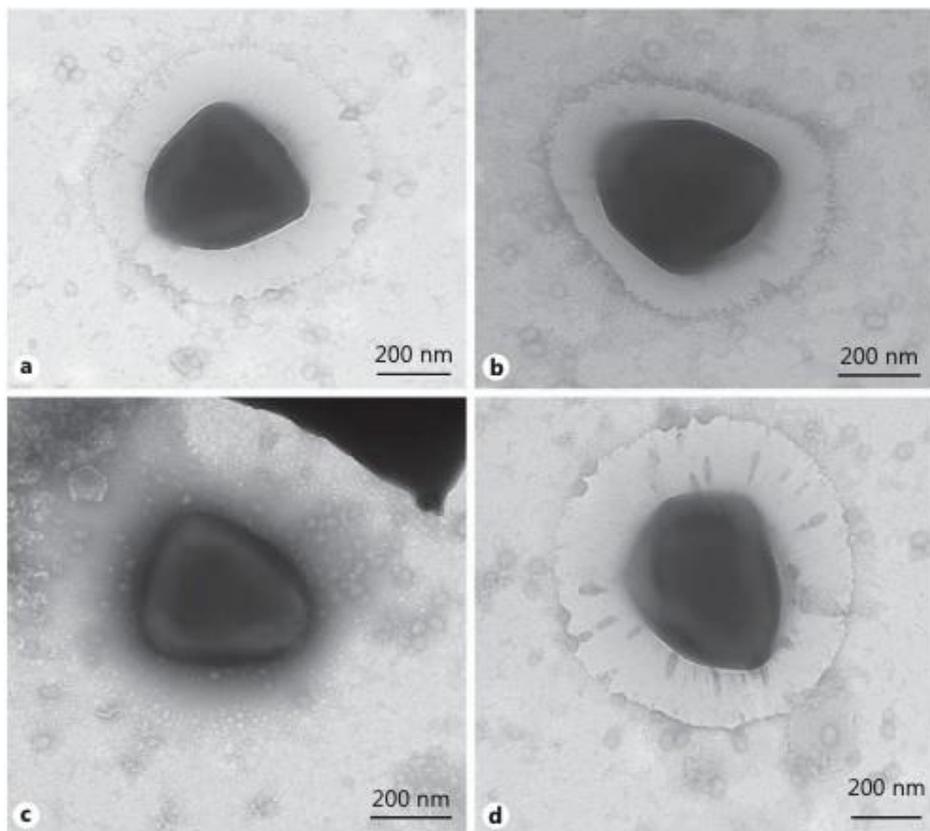


Figure 34 : Micrographies électroniques (MET) à coloration négative de mimivirus isolés d'échantillons environnementaux après leur détection par PCR (Ngounga et al. – 2013)

Cependant, ces méthodes pourraient être incapables d'identifier des virus inconnus ou récemment découverts, ainsi que des mutations génétiques de virophages, Marseillevirus et mimivirus bien connus. L'augmentation de la variété génétique qui sera probablement découverte par des recherches supplémentaires peut augmenter la probabilité de telles

erreurs de détection de virus d'amibes. De plus en plus souvent, les mimivirus, leurs virophages et les Marseillevirus sont trouvés dans des échantillons environnementaux et cliniques. Un nombre croissant de preuves suggère que les mimivirus peuvent agir comme des infections humaines, ce qui nous motive à élargir les échantillons cliniques que nous évaluons.

4.5 Virus géants du pergélisol : *Mollivirus sibericum* et *Pithovirus sibericum*, 30 000 ans en arrière

10 ans après la découverte surprenante du premier virus géant Mimivirus, les enquêtes évaluant la grande diversité de ces virus infectant les amibes dans des environnements divers se sont multipliées. Ceci a conduit à la caractérisation d'autres virus semblables aux Mimivirus, désormais regroupés dans leur propre famille de virus à ADN, les Mimiviridae. Dans cette saga de découvertes, deux individus ont été identifiés d'un échantillon de permafrost sibérien vieux de 30 000 ans datant du Pléistocène (2,58 millions d'années à 11 000 ans avant notre ère) : *Mollivirus sibericum* et *Pithovirus sibericum*. Des théories contradictoires existent sur leur origine et leur mécanisme d'évolution. Compte tenu des effets du réchauffement climatique, la facilité avec laquelle deux virus distincts pourraient être ressuscités d'un ancien pergélisol devrait susciter quelques inquiétudes.

4.5.1 *Mollivirus sibericum*

4.5.1.1 Morphologie

La microscopie optique a permis de détecter pour la première fois mollivirus sous forme de particules arrondies se développant dans une culture d'*Acanthamoeba castellanii* après avoir été inoculé avec un échantillon de permafrost sibérien provenant de la région de la plaine de Kolyma. Les particules ont été amplifiées puis examinées par microscopie électronique à transmission et à balayage. Les particules presque sphériques du mollivirus ont

un diamètre de 500 à 600 nm et sont entourées d'une matrice de protéines virales. Le tégument (les protéines entre la membrane et la capsid) est constitué d'au moins deux couches de densités et de structures différentes.

La couche extérieure, d'une épaisseur de 10 nm, semble être composée de bandes espacées de 30 à 40 nm qui sont tangentes à la surface de la particule.

Un réseau de fibrilles similaires à celles observées dans la couche centrale du tégument du Pandoravirus constitue la couche intérieure, d'une épaisseur de 12 à 14 nm (44).

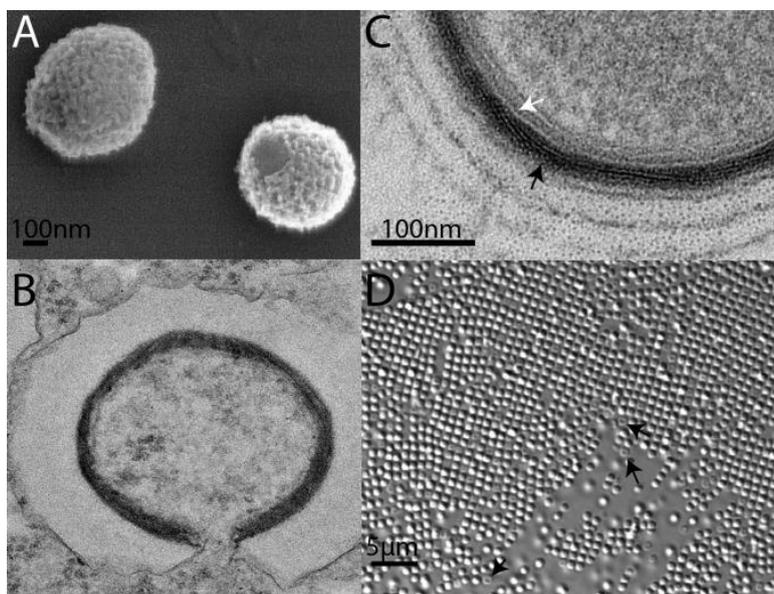


Figure 35 : Particules de Mollivirus (Legendre et al.)

Sur le premier cliché (A) (figure 35) on voit la forme générale de deux particules de Mollivirus en microscopie électronique à balayage (MEG). Sur le deuxième (B), on voit une de ces particules après la fusion de sa membrane lipidique interne avec celle d'un phagosome en microscopie électronique à transmission (MET). En C, une vue en MET d'une portion du tégument interne d'une particule virale, la flèche blanche montre la couche interne et la noire la couche externe. Enfin en D, une observation au microscope optique d'un tapis de particules de Mollivirus (45).

4.5.1.2 Cycle de réplication

La stratégie de réplication de Mollivirus a été étudiée sur des cultures de *A. Castellanii* Neff sur un cycle complet de multiplication. Le cycle de réplication des Mollivirus commence par la phagocytose de particules avec jusqu'à 10 virions par cellule, soit distribués dans des vacuoles individuelles, soit rassemblés dans une seule vacuole, comme c'est le cas pour tous les virus géants précédemment décrits infectant *Acanthamoeba*. Après l'infection, le nombre de vacuoles visibles a commencé à diminuer entre 4 et 5h PI et les nouveaux virions assemblés sont apparus environs à 6h PI. La synthèse des nouveaux virions a lieu en général en périphérie du nucléus déformé par l'infection. Le mode de création des virions est similaire à celui des pandoravirus, car l'extérieur et l'intérieur de la particule du mollivirus sont créés en même temps. Entre 6 à 8h PI, des particules à différents stades de maturation peuvent coexister. Les virions les plus matures sont trouvés dans des vacuoles ce qui laisse penser que la majorité de ces nouvelles particules sont libérées par exocytose. Il semblerait que chaque cellule infectée puisse libérer 200 à 300 nouveaux virions. Sur ces clichés (*figure 36*) en microscopie électronique à transmission, on voit en (A) l'aspect du noyau infecté à 5h PI : la membrane nucléaire présente des invaginations et des particules de Mollivirus à différents stade de maturation entoure ce qu'il reste du noyau. On voit en (B) le détail de l'assemblage d'une particule virale, les pointes de flèches noires pointent des structures fibrillaires et la flèche noire pointe la surface du virion montrant l'organisation de son tégument. En (C), nous avons une vue d'ensemble d'une cellule à un stade tardif d'infection, les flèches noires montrent des virions matures et déformés. Enfin en (D), on voit une particule de Mollivirus à un stade d'assemblage avancé, entourée de plusieurs anneaux. La pointe de flèche montre qu'au moins une membrane lipidique tapisse la face interne du tégument du virion (44).

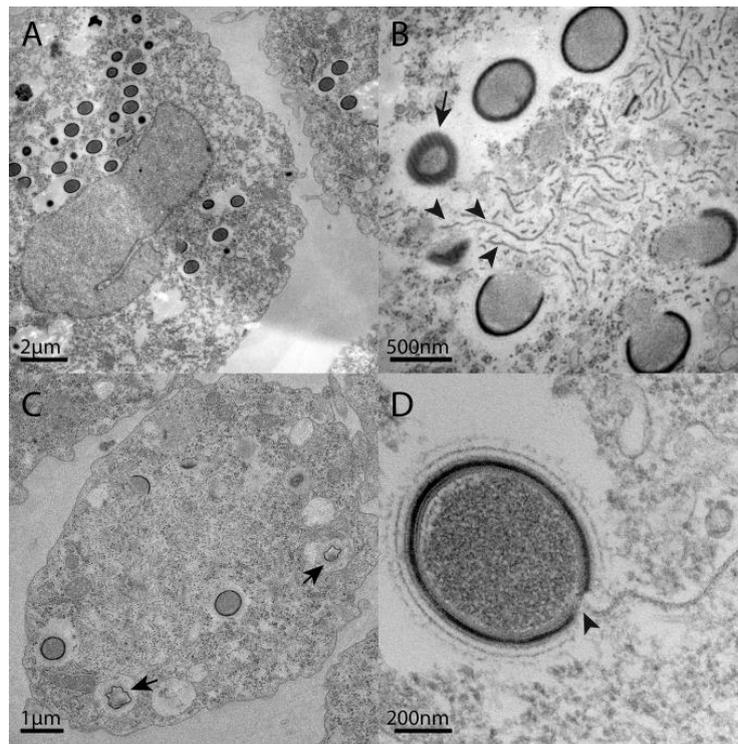


Figure 36 : Imagerie en MET de Mollivirus infectant *Acanthamoeba* à différents stades (Legendre et al.)

4.5.1.3 Analyse du génome

Le génome du Mollivirus est un ADNdb linéaire riche à 60 % en guanine et cytosine de 651 523 paires de base, la partie codante représentant 82,2% du génome total, et comprenant des régions très répétées de 10 kpb aux extrémités. On identifie 523 protéines codées par le génome mais aucune de celles-ci ne semble suggérer la présence d'une machinerie de traduction (41). Comme habituellement lors de la découverte du premier membre d'un nouveau groupe de virus, une grande partie des protéines de Mollivirus n'a pas d'homologue reconnaissable ($337/523 = 64,4\%$). Parmi les protéines ayant, elles, des similarités reconnues dans des bases de données :

- 93 (17,8%) étaient similaires à des protéines d'autres virus géants
- 50 (9,6%) étaient similaires à une protéine d'*A. castellanii*
- 22 (4,2%) à des protéines d'autres eucaryotes
- 18 (3,4%) à des protéines procaryotes.

Dans les 93 protéines (17,8%) reconnaissables parmi celles d'autres virus géants, on retrouve une proportion très élevée ($83/93 = 89,2\%$) de correspondances avec un grand groupe de virus géants : les Pandoravirus.

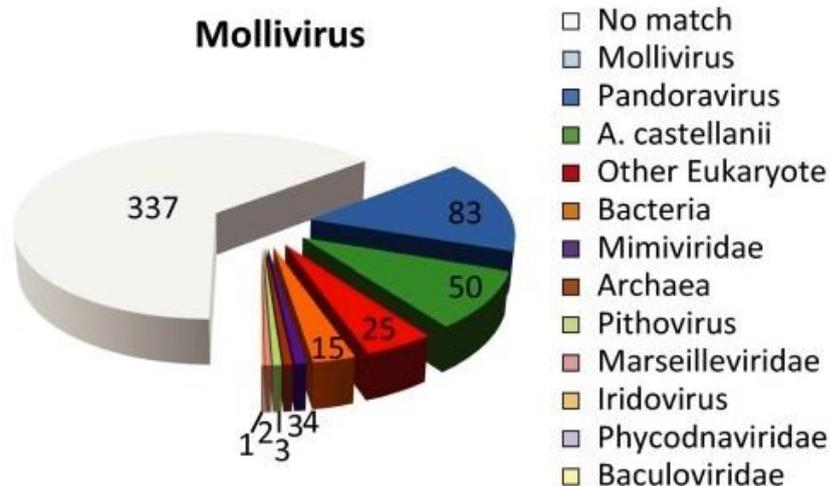


Figure 37 : Distribution des homologues les mieux assortis à Mollivirus (Legendre et al.)

Plusieurs enzymes clés dans la synthèse de l'ADN ne sont pas codées par Mollivirus telles que la thymidylate synthase et la thymidylate kinase, que l'on trouve habituellement dans les grands virus à ADN ; et il se trouve même que Mollivirus soit le seul grand virus à ADN sans sa propre ribonucléotide réductase, une enzyme clé nécessaire à la synthèse de tous les désoxyribonucléotides.

Bien qu'ils soient issus du même échantillon de sol, ce virus présentant une forme ovoïde non-icosaédrique, l'organisation et le contenu de son génome, son mode de répllication noyau-dépendant, indiquent clairement qu'il ne fait pas parti de la même famille des Pithovirus. En réalité, et de façon tout à fait inattendue étant donné leurs différences dans les morphologies et de la taille des virions et des génomes, *Mollivirus sibericum* se classe phylogénétiquement comme un parent éloigné des Pandoravirus. Aujourd'hui, on ne peut pas encore dire si cette relation existe en raison d'un véritable lien de parenté ancestral entre *Mollivirus sibericum* et les Pandoravirus ou si c'est en raison d'une insertion de gènes des Pandoravirus dans un

génomique de Mollivirus, enclin parfois aux transferts horizontaux de gènes comme le prouve la présence d'une cinquantaine de gènes dérivés d'*Acanthamoeba*.

4.5.2 *Pithovirus sibericum*

4.5.2.1 Morphologie

L'un des meilleurs endroits pour rechercher des micro-organismes vivants et résistants au temps est le permafrost du nord-est de la Sibérie, en raison de son pH neutre, de ses caractéristiques réductrices et anaérobies. L'échantillon duquel a été isolé *Pithovirus sibericum* vient de la région du Kolyma de l'Extrême-Orient de la Russie, il date du Pléistocène tardif âgé de plus de 30 000 ans. *Pithovirus* partage la même forme globale que les *Pandoravirus*, en forme d'amphore (d'où le nom : on offrait à Pandore, dans la mythologie grecque, des vases avec cette forme d'amphore) avec des dimensions légèrement plus grandes : environ 1,5 µm de longueur, 500 nm de diamètre. Les virions présentent une enveloppe structurée de 60 nm d'épaisseur et une membrane interne entourant un compartiment sans sous-structures discernables, ainsi qu'une structure tubulaire parallèle à l'axe long de la particule.

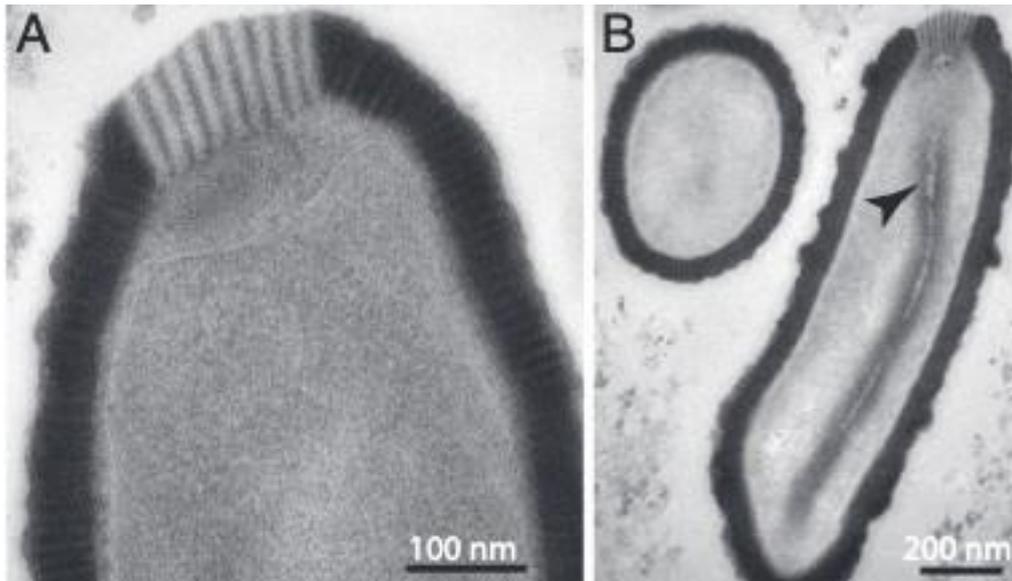


Figure 38 : Deux vues en MET de *Pithovirus sibericum* (Legendre et al. 2014)

On voit en (A) (figure 38) l'apex d'une particule de *Pithovirus sibericum* avec son « bouchon » très reconnaissable fait de bandes espacées de 15 nm, et la membrane interne. En (B), on voit deux coupes (transversale et longitudinale). La membrane enferme un intérieur homogène avec une structure tubulaire visible de façon épisodique (46).

4.5.2.2 Cycle de réplication

Comme chez *Mollivirus*, le cycle de réplication de *Pithovirus sibericum* a été étudié sur des cycles de multiplication entiers chez *Acanthamoeba*. En fonction du nombre initial de particules virales, une lyse complète des cultures infectées a eu lieu en 10 à 20 heures. Comme pour les *Pandoravirus*, le cycle de réplication commence lorsque les particules individuelles subissent une phagocytose. Tout d'abord, les particules de *Pithovirus* perdent leur "bouchon" à l'apex, ce qui permet à la membrane lipidique sous-jacente de fusionner avec la membrane de la vacuole cellulaire. C'est ce qu'on voit sur le cliché (E) (figure 39), cette fusion est pointée par la pointe de flèche noire. Cela crée un canal entre le compartiment le plus interne du virion et le cytoplasme cellulaire de l'hôte.

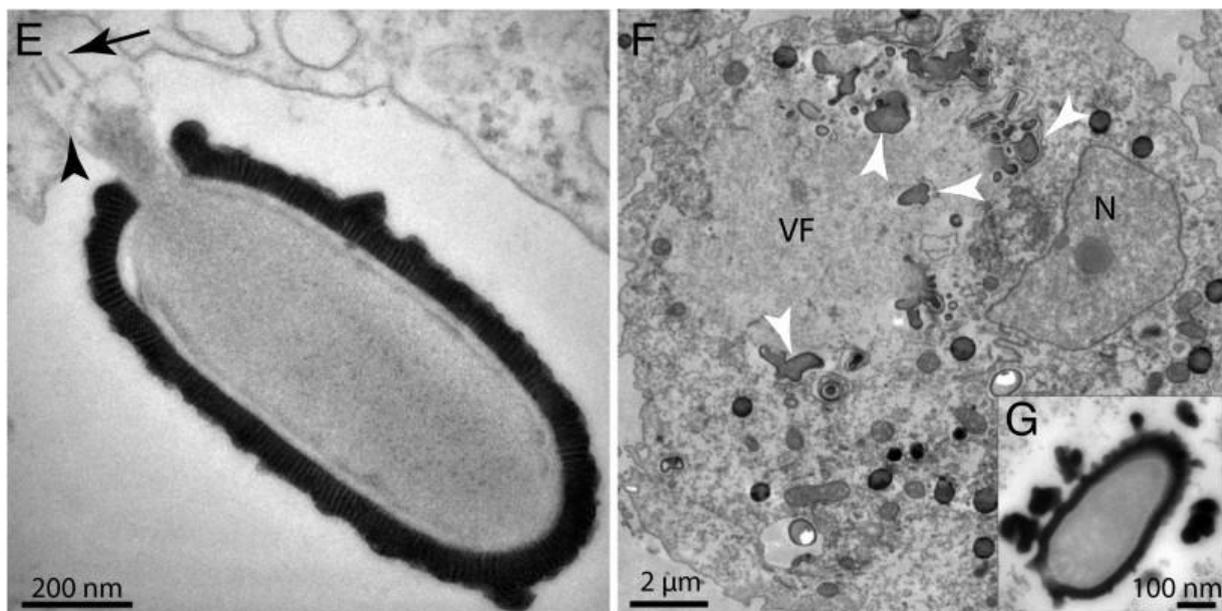


Figure 39 : Différents stades du cycle réplcatif de *Pithovirus sibericum* visibles en MET (Legendre et al. 2014)

Contrairement aux Mollivirus, le noyau de la cellule conserve sa forme tout au long du cycle de réplication. Le premier signe visible de l'infection est la formation d'une zone débarrassée des structures cellulaires du cytoplasme, 4 à 6h PI. Le processus de formation des virions rappelle celui des Pandoravirus, l'enveloppe et l'intérieur des particules de Pithovirus étant assemblés simultanément.

Tout d'abord, des particules fermées de forme rectangulaire avec leur bouchon caractéristique apparaissent à la périphérie de "l'usine de virion" (*virion factory*, VF en anglais, la structure de réplication et de fabrication des virions, il apparaît comme un noyau dense cerné de mitochondries et visible en MET ; à ne pas confondre avec le véritable noyau de la cellule hôte). Sur le cliché (F), on voit l'usine virale entourée de matériel plus ou moins dense, faits de morceaux de bouchon d'apex (pointes de flèches blanches). On voit aussi, marqué par la lettre N, le noyau de la cellule hôte.

Plus tard, leur paroi externe s'épaissit et les particules prennent leur forme ovoïde finale, sans leur tégument épais et strié. Cette structure est construite ultérieurement et par morceaux, comme en témoignent l'aspect flou de l'enveloppe tégumentaire dans les derniers stades de maturation des particules ; c'est ce qu'on voit sur le petit cliché (G). Après 6 à 8 h, des

particules à différents stades de maturation coexistent dans la même usine à virion. Le cycle de réplication s'achève avec la libération des centaines de nouvelles particules virales lors de la lyse des cellules hôtes.

Malgré leurs dimensions bactériennes, aucune image de particules subissant une fission binaire n'a été observée au cours des études au microscope électronique, ce qui laissait supposer la nature virale des Pithovirus avant même l'analyse de leur contenu génétique (46).

4.5.2.3 Analyse du génome

Étant donné la grande ressemblance morphologique avec Pandoravirus, il était attendu qu'on retrouve la même ressemblance dans le génome. Pourtant, le génome de Pithovirus s'est avéré être complètement différent que ce soit en termes de taille, de composition ou de contenu génétique. Il est composé d'une molécule d'ADNdb riche à 64% en adénine et thymine de 610 033 paires de base, alors que Pandoravirus, comme le Mollivirus, est composé à 61% de guanine et cytosine mais pour une taille atteignant les 2,8Mb. Le génome de Pithovirus code pour 467 protéines, soit bien moins que *Pandoravirus salinus* et ses 2500 protéines codées. La particule virale de Pithovirus semble donc être disproportionnée par rapport à son contenu génétique.

Comme pour Mollivirus, lors de la découverte du premier membre d'une famille de virus inconnue jusqu'alors, il est courant que la proportion de protéines chez Pithovirus ayant des homologues connus soit faible. C'est le cas ici avec 32,5% d'homologies reconnues dans la littérature (162/467). C'est ce que représente la figure (A) ci-dessous (*figure 40*). À titre de comparaison, cette proportion était de 60,6 % pour le Mimivirus, de 41 % pour le Marseillevirus, et de 20 % pour Marseillevirus, et seulement 15,7% pour Pandoravirus. Les meilleures correspondances sont réparties presque également entre des virus à ADN, des bactéries et des eucaryotes, ce qui suggère l'absence de parents proches parmi les organismes précédemment séquencés, c'est ce qu'on voit sur la figure (C).

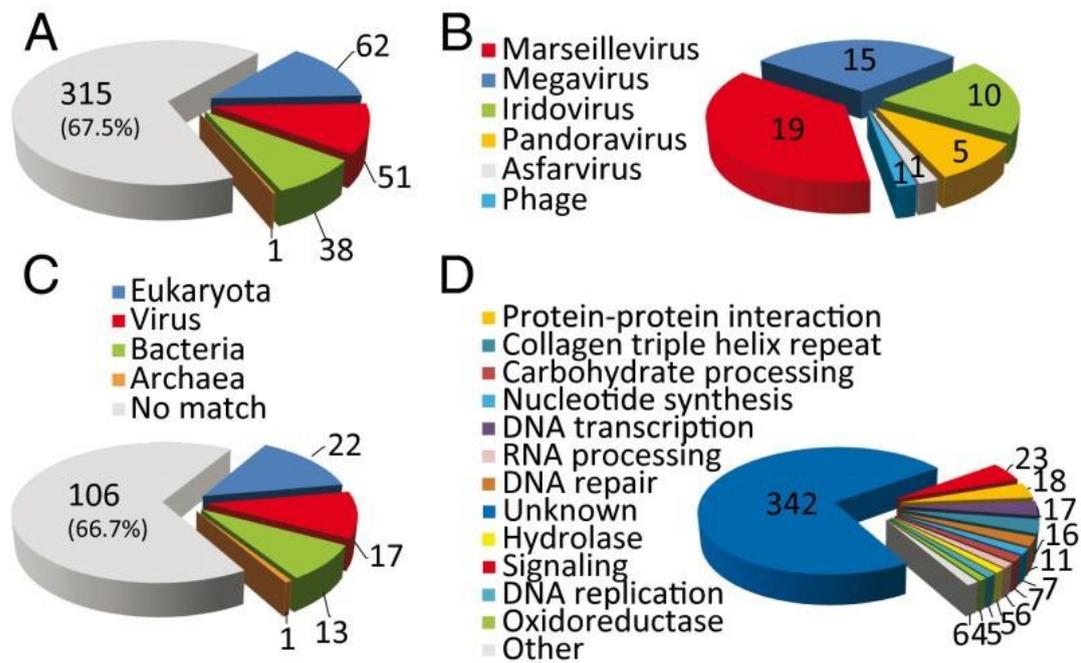


Figure 40 : Distribution des homologues les mieux assortis à Pithovirus (Legendre et al. 2014)

La figure (B) montre la distribution des protéines virales les mieux assorties à Pithovirus chez d'autres genre de virus. On remarque que seulement 5 des protéines ayant des homologues sont retrouvées chez Pandoravirus. En (D), on se rend compte de la proportion impressionnante des protéines sans fonctions connues chez *Pithovirus sibericum* par rapport aux autres : parmi les 152 protéines avec une correspondance dans les bases de données, seulement 125 (26,7% des 467 protéines totales) sont associées à des attributs fonctionnels. L'absence de gènes codants pour la machine de traduction, des enzymes générant de l'ATP ou liées à la division cellulaire a confirmé la nature virale de Pithovirus. A notre connaissance, avec Mollivirus, il s'agit du plus ancien virus à ADN infectant les eucaryotes ressuscité à ce jour (46).

4.6 Conclusion : pathogénicité des virus géants du permafrost

Les virus géants tels que les Mimivirus, les plus grands virus connu à ce jour, sont d'ores et déjà considérés comme pathogènes pour les animaux et les Hommes, responsables de pneumonies communautaires et nosocomiales (47). Il est détecté lorsqu'on trouve chez un patient des amibes elles-mêmes infectées par le virus. Il y a d'ailleurs des controverses à ce

sujet car certains suggèrent que si on trouve des anticorps dirigés contre Mimivirus, c'est à la suite de la phagocytose de l'amibe infectée, le virus géants étant dégradé et ses antigènes présentés au système immunitaire, ce qui engendrerait une production d'anticorps sans qu'une infection en soit réellement l'origine (41). Les virus étudiés ci-dessus ne sont pas pathogènes pour l'Homme, ils n'ont pas montré d'agressivité symptomatique particulière au-delà de leur mode de répllication chez les amibes. Il est cependant toujours possible qu'une pathologie soit induite par la phagocytose d'un virus géant en cas de rupture de tolérance envers certains auto-anticorps : cela a été prouvé en laboratoire chez des souris, qui ont développé des auto-anticorps dirigés contre le collagène, reproduisant des symptômes qui rappellent ceux de la polyarthrite rhumatoïde (41).

Malgré cela, il est absolument nécessaire de retenir que les virus géants d'amibe peuvent conserver leur pouvoir réplcatif même après des dizaines de milliers d'années congelés dans des sols, s'ils sont préservés dans des conditions idéales de température, de pH et d'absence d'oxygène. Il est alors tout à fait imaginable que cette capacité ne se limite pas aux seuls virus infectant les amibes, géants ou non. Il ne faut pas non plus négliger la possibilité que ces anciens sols puissent porter des anciennes particules virales infectant les plantes et qui auraient pu infecter les communautés préhistoriques comme Homo sapiens, les Néandertaliens ou les Dénisoviens (41). En effet, il a été prouvé que les NCLDV ont, par le passé, déjà infecté des plantes terrestres (48). L'éventualité et le risque d'une potentielle infection de ces virus anciens chez les plantes sont actuellement explorés par des approches de métagénomique : une épidémie chez les plantes liées à l'agriculture pourrait être autant dommageable qu'une épidémie chez l'Homme.

Les résultats des études confirment la possibilité que des agents pathogènes viraux infectieux puissent être libérés de anciennes couches de pergélisol exposées par le dégel, l'activité humaine, l'exploitation minière ou le forage. Les riches ressources minérales et les réserves de pétrole des régions arctiques sont soumises à une pression croissante pour leur exploitation industrielle, et le dégel des sols n'est sûrement pas sans danger pour les ouvriers qui travaillent. Le changement climatique est bien visible en Arctique, surtout dans les régions russes : les températures des couches superficielles du permafrost dans ces zones ont augmenté bien plus que le réchauffement climatique mondial. Au cours du 20e siècle, le

pergélisol de l'hémisphère nord a diminué de 7 % en taille et en densité. Cela correspond sans doute avec une libération importante de micro-organismes, virus ou bactéries, des sols auparavant gelés dont une fraction inconnue a pu être réactivée lors du dégel. Il devient donc urgent de pouvoir prédire quels virus sont susceptibles d'être rencontrés, que ce soit dans les couches superficielles du permafrost ou bien plus profondes ; certaines zones possédant des sols gelés remontant jusqu'à 3 millions d'années.

5. Le rôle des pharmaciens dans la gestion d'une crise sanitaire et sociale : exemple du Covid-19

Le récent et toujours d'actualité exemple de la crise du Covid-19 est présent pour rappeler que les pharmaciens de toutes les spécialités ont été plus qu'indispensables dans la maîtrise et la gestion de la pandémie. Entre la pharmacie d'officine et la gestion de proximité, leur participation aux dépistages et à l'accès aux soins, la pharmacie hospitalière, l'industrie et la recherche, les pharmaciens ont une place prépondérante et obligatoire dans la sauvegarde de la santé publique.

5.1 Le pharmacien d'officine

Pendant cette crise, le réseau entier de pharmacies de proximité ont œuvrés pour garantir un accès continu aux soins et aux traitements, même pendant les confinements. Accessibles presque 24h/24 et 7 jours sur 7, dans des régions différentes à faible ou forte densité de population, rurales ou urbaines, elles étaient en première ligne pour dispenser conseils, traitements et orientations au patients ; tout en limitant les visites inutiles aux urgences à l'époque saturées. Pour garantir aux patients un accès continu à leur traitement, les pharmaciens se sont vu octroyer de nouveaux droits :

Ils ont pu :

- Renouveler plus facilement les ordonnances pour les traitements chroniques,
- Distribuer des médicaments dont l'usage était auparavant réservé à l'hôpital,
- Augmenter la portée de leurs activités pour fournir des alternatives face à la menace de pénurie de médicaments,
- Participer activement aux campagnes de distribution de vaccin, de masques, ainsi qu'à la vaccination au sein des officines et à la déclaration de ses effets indésirables,
- Participer massivement aux campagnes de dépistage en délivrant des autotests et en pratiquant les tests antigénique au sein de l'officine.

En faisant face à tout cela, les pharmacies ont fait face à d'importants défis matériels, logistiques, d'investissements, de viabilité financière, et humains avec un des situations professionnelles parfois difficiles (maladies professionnelles, burn out...).

En réponse à ces défis et pour conclure, il est devenu clair qu'il faille maximiser la bonne utilisation des pharmacies d'officine afin de pouvoir répondre aux besoins des patients et assurer les soins (49).

5.2 Le pharmacien d'industrie

Il y a beaucoup à dire tant il y a de pharmaciens dans des strates différentes de l'industrie pharmaceutique mais, d'une façon générale, ceux-ci (et leurs collaborateurs qui regroupent environ 100 000 personnes en France) ont été mobilisés à chaque instant et en travaillant avec les autorités sanitaires afin de garantir en priorité un approvisionnement des stocks de médicaments pour le bon suivi des traitements par les patients et pour approvisionner les hôpitaux notamment en traitements et matériels pour traiter les patients infectés par le covid et pour tous les autres ; tout en garantissant leur qualité. La qualité du réseau de distribution a permis de fournir officines, hopitaux et centres suffisamment de vaccins pour garantir une couverture vaccinale suffisante. Dans les établissements pharmaceutiques de fabrication de médicaments, des protocoles ont été émis pour produire et distribuer de la solution hydroalcoolique, indispensable pour les soignants (50).

5.3 Le pharmacien hospitalier

Au début de la crise, comme ailleurs, la priorité était à la logistique. Il fallait que les pharmaciens puissent prévoir avec les médecins prescripteurs et notamment les infectiologues et les réanimateurs les produits indispensables aux traitements et aux diagnostics des maladies, notamment pour les surinfections bactériennes pulmonaires liées au Covid. Il a souvent été nécessaire de diversifier les sources d'approvisionnement pour faire face aux ruptures et aux contingentements. Il a fallu que chaque structure hospitalière puisse déclarer ses stocks afin de faciliter les dépannages au niveau régional. L'oxygène, médicament indispensable dans la prise en charge des patients à l'hôpital, a été soumis à une surveillance stricte de la part des pharmaciens pour éviter à tout prix les manques. L'analyse

pharmaceutique des prescriptions et la pharmacie clinique ont été adaptées au regard des changements dans l'organisation des soins pour les patients atteints par le Covid ; et comme le nécessite parfois le traitement pour une maladie émergente, l'utilisation hors AMM de certains médicaments obligeait à une vigilance absolue de la part des pharmaciens hospitaliers (51).

Finalement, les pharmacies hospitalières et les pharmaciens ont su s'adapter aux nouvelles situations presque quotidiennes pour assurer la continuité des soins et la bonne gestion de la crise dans les établissements de santé.

5.4 Le pharmacien biologiste

Qu'ils exercent dans un laboratoire de ville de biologie médicale ou à l'hôpital, les pharmaciens biologistes se sont équipés pour participer à très grande échelle au dépistage des patients. Tout en faisant face aux pénuries de matériel de protection, de liquides réactifs, d'écouvillons, et de personnel ; ils ont permis de réaliser un nombre très important de tests. En plus de pouvoir produire des diagnostics, certains ont été sollicités pour étudier et valider les performances analytiques des tests sérologiques avant leur commercialisation, d'autres pour la mise au point de méthodes spécifiques de dosage. Les pharmaciens biologistes endossent la responsabilité de la fiabilité et de la qualité des résultats d'analyse de biologie médicale, sur les plans pré-analytique, analytiques et post-analytiques. Ils ont pu collaborer avec d'autres professionnels de santé d'autres établissements pour définir des exigences logistiques, indispensables au bon fonctionnement des laboratoires et à la bonne orientation des patients.

5.5 Conclusion

Où qu'ils exercent, les pharmaciens se sont montrés particulièrement indispensable pour éviter une rupture dans le système de soins des Français. Cette pandémie a mis en évidence les énormes vulnérabilités de notre système de santé, malgré qu'il soit un des meilleurs du monde. Le parallèle entre la crise du Covid-19 et une potentielle nouvelle crise sanitaire liée à une maladie émergente liée au réchauffement climatique et au permafrost peut être fait. Il faut être prêt à prévoir les nouvelles maladies infectieuses et contagieuses, surtout dans un système avec une population de plus en plus vieillissante. Dans tous les cas,

les pharmaciens seront et leur expertise à tous les niveaux seront présents pour accompagner les patients, que cela soit médicalement ou socialement.

6. Conclusion finale

En tout temps, notre civilisation a été confrontée à toutes sortes de maladies infectieuses contagieuses, à des catastrophes naturelles, des changements climatiques. L'exemple de la crise du Covid-19 est là pour le prouver : malgré les énormes progrès médicaux et l'efficacité de notre système de santé, nous ne sommes pas à l'abri d'une nouvelle potentielle maladie émergente. Le pergélisol est là pour nous le rappeler, les activités humaines et le changement climatique qui en découle sont un danger pour le climat : dans les zones décrites ci-dessus, le réchauffement est plus rapide de deux à trois fois par rapport aux autres zones de la planète. Les changements à venir, s'ils ne sont pas maîtrisés et anticipés, peuvent être un réel bouleversement et mettent en danger la santé des populations autochtones et la nôtre, à plus grande échelle. Bien que les virus géants, isolés d'échantillons de sols parfois extrêmement anciens ne soient pas considérés comme un danger direct, le manque d'informations et de preuves sur le sujet font planer le doute. Si eux peuvent rester actifs et préserver leurs fonctions de réplication et de transmission, il est à prévoir que ce phénomène soit plus répandu qu'on ne le pense et soit accessible à d'autres micro-organismes anciens et dangereux. On rappelle la triste anecdote du district de Iamalo-Nénétsie en 2016 après que la carcasse d'un renne, réapparue à la surface du sol, son corps décongelé progressivement par la température en hausse, ait causé la mort de 2300 rennes, ait rendu malade des dizaines d'habitants et fait hospitaliser un enfant. Autre exemple, c'est seulement en 2015 qu'on a pu séquencer le génome de la tristement célèbre grippe espagnole qui a causé la mort de 20 à 50 millions de personnes, isolée des poumons d'un cadavre d'une femme retrouvée congelée dans le permafrost. On prévoit, rien qu'en Arctique, qu'il faille relocaliser certains habitants ; 50 000 personnes vivant dans l'Arctique canadien seront plus ou moins touchées.

En plus du danger sur la santé humaine, on reporte aussi le risque de potentielles maladies des plantes liées aux micro-organismes qui réapparaissent à cause du réchauffement. Ce dernier est comme un cercle vicieux : du carbone est relargué par les sols qui réchauffent et celui-ci est peu dégradé sur les sols gelés, ce sont les micro-organismes, qui eux aussi dégèlent et conservent leurs capacités métaboliques, qui le captent et le dégradent en CO₂, un GES. Dans les régions pauvres en oxygène, ce sont les bactéries émettrices de méthane qui prennent le relais. Le permafrost contient, en tout, près de 2 fois l'équivalent des GES présent dans l'atmosphère et le triple de ce qui a été émis par l'Homme depuis 1850.

Il existe aussi un risque pour les infrastructures humaines avec par exemple des réservoirs de carburants qui s'écroulent à la suite de la dégradation des sols, déversant des tonnes d'hydrocarbure dans les rivières.

Finalement, l'addition de tous ces risques font du permafrost une réelle préoccupation moderne. Se battre contre l'éventualité de voir de nouvelles maladies émerger de ces sols encore très peu connus et contre l'emballement de l'élévation des températures est devenu un défi primordial, au même titre que les autres grands défis écologiques du 21^{ème} siècle : la déforestation massive, la destruction des écosystèmes terrestres et aquatiques ou encore la gestion des continents plastiques.

Bibliographie

1. Lecoq H. Découverte du premier virus, le virus de la mosaïque du tabac : 1892 ou 1898 ? Comptes Rendus Académie Sci - Ser III - Sci Vie. 1 oct 2001;324(10):929-33.
2. Histoire de virologie [Internet]. News-Medical.net. 2010 [cité 27 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.news-medical.net/health/Virology-History-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Virology-History-(French).aspx)
3. WHO_EPI_GEN_98.11_fre.pdf [Internet]. [cité 27 janv 2022]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66228/WHO_EPI_GEN_98.11_fre.pdf;jsessionid=87A652516E51D591BD50680665D83D67?sequence=1
4. Ravat F, Jault P, Gabard J. Bactériophages et phagothérapie: utilisation de virus naturels pour traiter les infections bactériennes. Ann Burns Fire Disasters. 31 mars 2015;28(1):13-20.
5. Barry S, Hessel L, Gualde N. La grippe, une menace éternelle. Can Bull Med Hist. oct 2007;24(2):445-66.
6. LOUIS T. La folle histoire des virus. Humensis; 2020. 224 p.
7. Bragard, Goubau, Mahillon, Michiels. Initiation à la virologie UCLouvain [Internet]. [cité 8 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.virologie-uclouvain.be/fr/chapitres/generalites-sur-les-virus/taxonomie>
8. Heinz L. Fraenkel-Conrat. Heinz L. Fraenkel-Conrat [Internet]. Encyclopædia Britannica; 2014 [cité 25 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.britannica.com/biography/Heinz-L-Fraenkel-Conrat>
9. Caroline Benlot, Nicole Blanchouin, Michèle Mosiniak, Roger Prat et Véronique Vonarx. Coloration négative [Internet]. 2002 [cité 20 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/Microscopie/colneg/colneg.htm>
10. AFP. Le sida en dix grandes dates [Internet]. Sciences et Avenir. 2019 [cité 27 janv 2022]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/le-sida-en-dix-grandes-dates_131939
11. UCLouvain FDP Virologie [Internet]. Initiation à la virologie. [cité 29 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.virologie-uclouvain.be/fr/chapitres/generalites-sur-les-virus/taxonomie>
12. chap1_3.pdf [Internet]. [cité 29 janv 2022]. Disponible sur: https://www.virologie-uclouvain.be/files/pdf/chap1_3.pdf
13. vir-266501-2124-pourquoi_les_virus_preferent_la_symetrie_icosaedrique_une_question_plutot_energetique-356722-u.pdf [Internet]. [cité 29 janv 2022]. Disponible sur: https://www.jle.com/download/vir-266501-2124-pourquoi_les_virus_preferent_la_symetrie_icosaedrique_une_question_plutot_energetique-356722-u.pdf
14. 9782257206367_atlas-de-poche-de-microbiologie-medicale-2-ed_Chapitre5.pdf [Internet]. [cité 29 janv 2022]. Disponible sur: https://complements.lavoisier.net/9782257206367_atlas-de-poche-de-microbiologie-medicale-2-ed_Chapitre5.pdf
15. C2-Réplication virale 2e année 2018-1.pdf.
16. Ryu WS. Chapter 3 - Virus Life Cycle. In: Ryu WS, éditeur. Molecular Virology of Human Pathogenic Viruses [Internet]. Boston: Academic Press; 2017 [cité 29 janv 2022]. p. 31-45. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128008386000035>
17. cours_Les_Virus.pdf [Internet]. [cité 29 janv 2022]. Disponible sur: http://mcours.net/cours/pdf/scien1/cours_Les_Virus.pdf

18. LA MULTIPLICATION VIRALE [Internet]. [cité 29 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/multivirale.html>
19. Blin J, Ricci EP. Le profilage ribosomique: Une technique nouvelle génération pour l'étude de la traduction au cours d'une infection virale. *médecine/sciences*. oct 2016;32(10):849-60.
20. Dorian McIlroy, Margaret Hunt. Stratégies de Réplication des virus à ARN [Internet]. [cité 29 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.microbiologybook.org/French-virology/virol-french4.htm>
21. UCLOUVAIN FDP Virologie [Internet]. Initiation à la virologie. [cité 29 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.virologie-uclouvain.be/fr/chapitres/generalites-sur-les-virus/cycle-viral>
22. Université d'angers. Les virus et l'infection par les virus [Internet]. [cité 29 janv 2022]. Disponible sur: <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/TexteTD/5TDBioCell1/1TDComparProEucar/3Figures/3InfectionVirale/InfectionBacVirus.htm>
23. Le permafrost [Internet]. Encyclopédie de l'environnement. 2016 [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.encyclopedie-environnement.org/sol/le-permafrost/>
24. Le dégel du pergélisol représente-t-il un point de bascule du climat ? | INSU [Internet]. [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.insu.cnrs.fr/fr/pergelisol-et-changement-climatique>
25. Biskaborn BK, Smith SL, Noetzli J, Matthes H, Vieira G, Streletskiy DA, et al. Permafrost is warming at a global scale. *Nat Commun*. 16 janv 2019;10:264.
26. Magnússon RÍ, Hamm A, Karsanaev SV, Limpens J, Kleijn D, Frampton A, et al. Extremely wet summer events enhance permafrost thaw for multiple years in Siberian tundra. *Nat Commun*. déc 2022;13(1):1556.
27. Natali SM, Holdren JP, Rogers BM, Treharne R, Duffy PB, Pomerance R, et al. Permafrost carbon feedbacks threaten global climate goals. *Proc Natl Acad Sci*. 25 mai 2021;118(21):e2100163118.
28. Turetsky MR, Abbott BW, Jones MC, Anthony KW, Olefeldt D, Schuur EAG, et al. Carbon release through abrupt permafrost thaw. *Nat Geosci*. févr 2020;13(2):138-43.
29. Pergélisol, le piège climatique [Internet]. CNRS Le journal. [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: <https://lejournal.cnrs.fr/articles/pergelisol-le-piege-climatique>
30. Frey B, Rime T, Phillips M, Stierli B, Hajdas I, Widmer F, et al. Microbial diversity in European alpine permafrost and active layers. *FEMS Microbiol Ecol*. 1 mars 2016;92(3):fiw018.
31. Abramov A, Vishnivetskaya T, Rivkina E. Are permafrost microorganisms as old as permafrost? *FEMS Microbiol Ecol*. 1 févr 2021;97(2):fiaa260.
32. Stella E, Mari L, Gabrieli J, Barbante C, Bertuzzo E. Permafrost dynamics and the risk of anthrax transmission: a modelling study. *Sci Rep*. déc 2020;10(1):16460.
33. Zhang Z, Zhang Q, Wang T, Xu N, Lu T, Hong W, et al. Assessment of global health risk of antibiotic resistance genes. *Nat Commun*. 23 mars 2022;13(1):1553.
34. Houwenhuyse S, Macke E, Reyserhove L, Bulteel L, Decaestecker E. Back to the future in a petri dish: Origin and impact of resurrected microbes in natural populations. *Evol Appl*. 2018;11(1):29-41.
35. Wu R, Trubl G, Taş N, Jansson JK. Permafrost as a potential pathogen reservoir. *One Earth*. avr 2022;5(4):351-60.
36. Wu R, Trubl G, Taş N, Jansson JK. Permafrost as a potential pathogen reservoir. *One Earth*. 15 avr 2022;5(4):351-60.
37. Church DL. Major factors affecting the emergence and re-emergence of infectious diseases. *Clin Lab Med*. 1 sept 2004;24(3):559-86.

38. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf.* déc 2014;5(6):229-41.
39. Colson P, La Scola B, Levasseur A, Caetano-Anollés G, Raoult D. Mimivirus: leading the way in the discovery of giant viruses of amoebae. *Nat Rev Microbiol.* avr 2017;15(4):243-54.
40. Koonin EV, Yutin N. Multiple evolutionary origins of giant viruses. *F1000Research.* 22 nov 2018;7:1840.
41. Claverie JM, Abergel C. Les virus géants: État des connaissances, énigmes, controverses et perspectives. *médecine/sciences.* déc 2016;32(12):1087-96.
42. Francis R, Ominami Y, Bou Khalil JY, La Scola B. High-throughput isolation of giant viruses using high-content screening. *Commun Biol.* déc 2019;2(1):216.
43. Ngounga T, Pagnier I, Reteno DGI, Raoult D, La Scola B, Colson P. Real-Time PCR Systems Targeting Giant Viruses of Amoebae and Their Virophages. *Intervirology.* 2013;56(6):413-23.
44. Legendre M, Lartigue A, Bertaux L, Jeudy S, Bartoli J, Lescot M, et al. In-depth study of *Mollivirus sibericum*, a new 30,000-y-old giant virus infecting *Acanthamoeba*. :9.
45. Legendre M, Lartigue A, Bertaux L, Jeudy S, Bartoli J, Lescot M, et al. In-depth study of *Mollivirus sibericum*, a new 30,000-y-old giant virus infecting *Acanthamoeba*. *Proc Natl Acad Sci [Internet].* 22 sept 2015 [cité 6 août 2022];112(38). Disponible sur: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1510795112>
46. Legendre M, Bartoli J, Shmakova L, Jeudy S, Labadie K, Adrait A, et al. Thirty-thousand-year-old distant relative of giant icosahedral DNA viruses with a pandoravirus morphology. *Proc Natl Acad Sci.* 18 mars 2014;111(11):4274-9.
47. Vincent A, La Scola B, Papazian L. Advances in Mimivirus Pathogenicity. *Intervirology.* 2010;53(5):304-9.
48. Maumus F, Epert A, Nogué F, Blanc G. Plant genomes enclose footprints of past infections by giant virus relatives. *Nat Commun.* sept 2014;5(1):4268.
49. GPUE-PP-leçons-tirées-de-la-pandémie-COVID-19.pdf [Internet]. [cité 27 août 2022]. Disponible sur: <https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2021/05/GPUE-PP-le%C3%A7ons-tir%C3%A9es-de-la-pand%C3%A9mie-COVID-19.pdf>
50. Wolf-Thal - La chaîne du médicament et la biologie médicale au.pdf [Internet]. [cité 27 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/500160/2271723/version/1/file/DAPEI%2B2020.04.15%2B-%2BBI7%2B-%2BCovid19.pdf>
51. Antoine AL, Saichi Y, Fontaine T, Lamand V, Cuquel AC. Covid-19 : contribution d'une pharmacie hospitalière à la gestion de crise. *Soins.* juill 2020;65(847):10-6.

N° d'identification

TITRE

Pergélisol et virus géants – de l'impact du réchauffement climatique aux inquiétudes écologiques et virologiques : illustration par les virus géants du permafrost et d'une potentielle réexposition aux pathogènes anciens.

Thèse soutenue le 29/09/2022

Par Théo DOS SANTOS MARTINS

RESUME :

Parmi les plus grands défis de notre ère moderne, nous retrouvons en haut de la liste la préservation des écosystèmes et la réduction de l'impact de l'activité humaine sur le réchauffement climatique. Celui-ci menace le pergélisol, cette couche de glace de plusieurs millions de kilomètres carrés et datée dans certaines zones jusqu'à un million d'années. Il contient la plus grande réserve de gaz à effet de serre sur la planète et renferme quantité de micro-organismes, pathogène ou pas, connus ou non.

Dans cette thèse, après un rappel sur les virus, leur définition, leur géométrie, l'analyse de leur génome et de leur cycle viral ; nous analysons les études qui traitent l'évolution de la température du permafrost et les conséquences qu'elle a sur les écosystèmes et la santé humaine. Nous nous rendons compte des effets que la fonte du permafrost peut avoir et notamment le risque bactérien et viral, ces sols étant une vraie « banque » de microorganismes.

Nous voyons ensuite la curiosité biologique que sont les virus géants : leur origine et les théories sur leur évolution, les techniques qui ont permis leur détection et leur caractérisation, le cycle de réplication de deux individus détectés dans un échantillon daté de plus de 30 000 ans, et le rôle qu'ils jouent dans les inquiétudes des spécialistes. Les résultats des études confirment la possibilité que des agents pathogènes viraux infectieux puissent être libérés de anciennes couches de pergélisol exposées par le dégel, l'activité humaine, l'exploitation minière ou le forage. Il est urgent de pouvoir prédire quels virus sont susceptibles d'être rencontrés, que ce soit dans les couches superficielles du permafrost ou bien plus profondes ; certaines zones possédant des sols gelés remontant jusqu'à 3 millions d'années.

Enfin, nous parlons du rôle qu'ont les pharmaciens dans la gestion d'une crise comme celle du Covid-19 : nous connaissons leur importance et nous savons que même dans un cas d'une nouvelle maladie émergente, leur implication restera totale pour la santé des patients.

MOTS CLES : Virus, réchauffement climatique, virus géants, maladies émergentes, pergélisol, écologie.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr Mihayl VARBANOV	Laboratoire Lorrain de Chimie Moléculaire (L2CM) UMR 7053 CNRS – bâtiment AB, Campus Brabois Santé – Université de Lorraine, 9 avenue de la Forêt de Haye – BP 20199, 54505 Vandœuvre-Lès-Nancy Cedex	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

<u>Thèmes</u>	1 – Sciences fondamentales	2 – Hygiène/Environnement
	3 – Médicament	4 – Alimentation – Nutrition
	5 - Biologie	6 – Pratique professionnelle

FACULTE DE PHARMACI...

DEVIANDE D'IMPRIMTUR 06 OCT. 2022

Date de soutenance : 29/09/2022

ARRIVEE;

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

présenté par : Théo DOS SANTOS MARTINS

Sujet : *Pergélisol et virus géant – de l'impact du réchauffement climatique aux inquiétudes écologiques et virologiques : illustration par les virus géants du permafrost et d'une potentielle réexposition aux pathogènes anciens.*

Jury :

Président : M. Raphaël DUVAL, Professeur
 Directeur : M. Mihayl VARBANOV, Maître de Conférences
 Juges : Mme Lucie DELOY, Pharmacien
 M. Victorien THOMAS, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 03/10/2022

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

M. DUVAL

M. VARBANOV



Mihayl Varbanov

Vu et approuvé,

Nancy, le 03/10/2022

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,



Vu,

Nancy, le 03/10/2022

La Présidente de l'Université de Lorraine,



Hélène BOULANGER

N° d'émargement :

12684C