

On a ouvert la glacière de Pandore

Dans la continuité des travaux que nous menons depuis une dizaine d'années, notre équipe vient de publier la caractérisation détaillée de *Mollivirus sibericum*, un représentant d'une nouvelle famille des virus géants, isolé sur des cultures d'amibes du genre *Acanthamoeba*, au contact de permafrost (ou pergélisol) sibérien daté d'environ 30 000 ans (1). Comme pour Pithovirus découvert l'année précédente dans des conditions similaires (2,3), la juxtaposition des mots « virus », « géant », « Sibérie », et « permafrost », et ce dans le contexte du réchauffement climatique, a déclenché une frénésie médiatique amplifiée par internet (plus de 250 000 articles ou posts de blog relatifs à nos travaux ont été référencés par le moteur de recherche Google en quatre jours). Parmi ces articles rédigés à la hâte, beaucoup colportent des raccourcis, des inexactitudes ou de véritables erreurs. Voici quelques précisions.

Nous classons un virus comme « géant » si les dimensions de sa particule ($\geq 0,5 \mu\text{m}$) permettent de la visualiser à l'aide d'un simple microscope optique, sans coloration préalable. Les quatre familles de virus géants connues aujourd'hui possèdent des génomes d'ADN codant un grand nombre de protéines : plus de 1 100 pour certains Mimiviridae (4), 2 500 pour des Pandoraviridae (5) et près de 500 pour le Pithovirus (5) et le Mollivirus (1). Ces virus nous intéressent en premier lieu car leur existence même constitue une anomalie. Or l'histoire des sciences nous l'enseigne : les anomalies sont bien souvent les prémices de révolutions conceptuelles (6). Tous les virus isolés depuis le premier – le virus de la mosaïque du tabac découvert par le botaniste russe Dmitri Ivanovski en 1892 – se distinguaient des autres microbes par leur capacité à passer à travers les filtres dits de stérilisation (porosité $< 0,3 \mu\text{m}$). Dans la plupart des laboratoires, cette étape

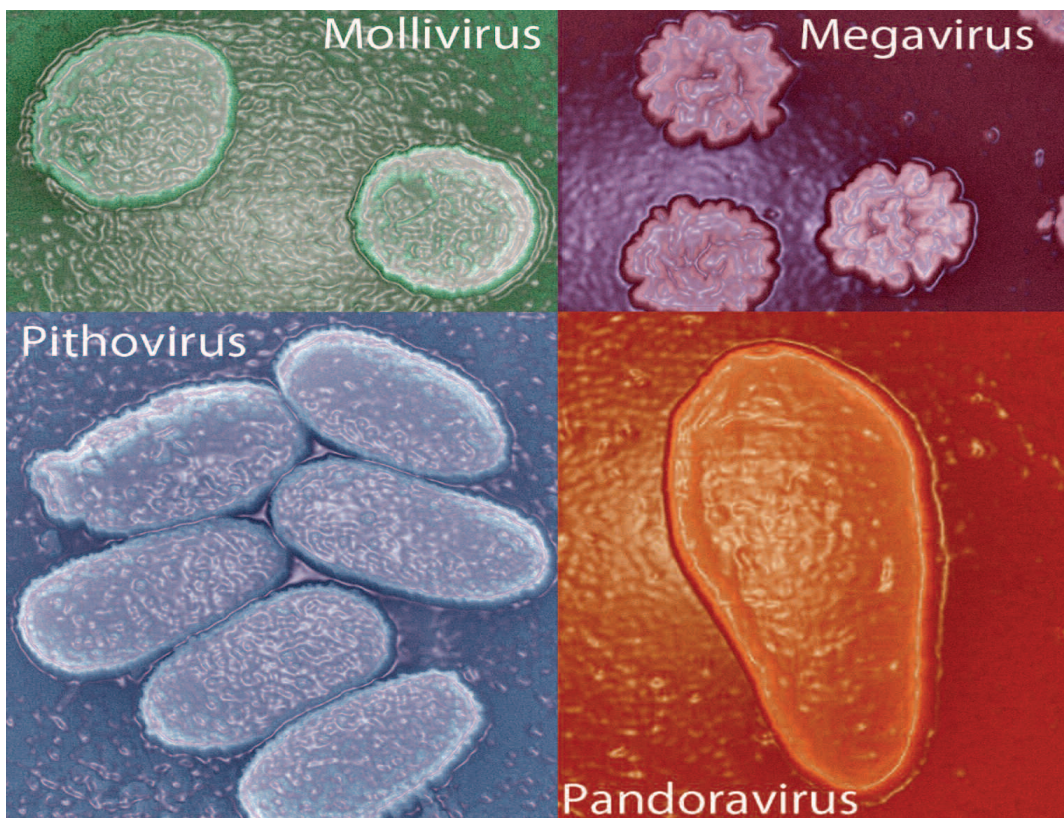
Découvreurs des Megavirus, Pandoravirus et du Pithovirus, les chercheurs du laboratoire Information génomique et structurale (IGS) poursuivent leur exploration de micro-organismes inédits. La mise au jour du Mollivirus, deuxième virus géant isolé des profondeurs du permafrost, démontre que ces spécimens ne sont ni rares ni exceptionnels. Les virus pourraient conserver leur pouvoir infectieux pendant des millénaires, avancent les scientifiques, qui alertent quant au risque sanitaire lié à l'exploration de ressources naturelles enfouies sous le permafrost sibérien.

initiale de filtration définit la « fraction virale » d'un échantillon. C'est là l'une des raisons pour lesquelles les virus géants sont restés cachés si longtemps, pendant tout le premier siècle de la virologie, l'autre raison étant l'aveuglement engendré par le conformisme conceptuel, source des multiples obstacles épistémologiques décrits par Gaston Bachelard (7).

Par définition, les virus sont des parasites internes et absolus des cellules (procaryotes ou eucaryotes) qui leur fournissent la quasi-totalité des fonctions biochimiques dont ils ont besoin pour se multiplier. Dès lors, comment expliquer l'existence de virus géants possédant des centaines de gènes quand la plupart (particulièrement abondants et virulents) n'en possèdent que quelques dizaines voire moins (comme celui du Sida ou de la grippe) ? Cette question est devenue encore plus épineuse quand il est apparu qu'une énorme fraction – jusqu'à 90 % – des protéines codées par les virus géants découverts n'avait aucune similarité avec les protéines des autres organismes vivants (plantes, animaux, protistes unicellulaires, bactéries, archéobactéries) ou les autres virus (5). Découvrir l'origine de ces protéines et comprendre la cause de leurs différences avec les organismes cellulaires restent deux objectifs fondamentaux. La recherche systématique de nouveau virus géants vise donc à explorer leur diversité et, en les comparant, à démontrer qu'ils ne sont pas de simples « monstres de foire » sans signification – comme la limace photosynthétique du genre *Elysia* (8) qui ne nous apprend rien de déterminant sur l'évolution des mollusques ou des algues –, mais des microbes radicalement différents des autres micro-organismes, dont le mode d'évolution et l'origine ne s'inscrivent pas confortablement dans les scénarios couramment évoqués pour expliquer l'apparition de la vie sur terre (9).

Les auteurs

Jean-Michel Claverie
et Chantal Abergel
Laboratoire Information
génomique et structurale,
CNRS, Aix-Marseille Université,
Marseille



Les quatre virus géants découverts à ce jour

© IGS CNRS/AMU

UNE MICROBIOLOGIE DU PERGÉLISOL SIBÉRIEN ?

L'idée d'explorer le pergélisol sibérien est venue après une publication du laboratoire de David Gilinschisky, de l'Académie des sciences russe, qui décrivait la régénération d'une plante (*Silene stenophylla*) à partir de tissus extraits d'une couche de pergélisol datée de plus de 30 000 ans (10). David Gilinschisky (décédé en 2012) et ses collègues ont ainsi exploré et popularisé la microbiologie du permafrost depuis les années 1980, perpétuant une tradition de recherche des virions débutée en 1911 (11). Si un organisme multicellulaire pouvait résister si longtemps dans le pergélisol, il était probable qu'un virus à ADN, sous la forme métaboliquement inerte et résistante d'un virion, le puisse aussi. La perspective de pouvoir comparer des virus actuels avec leurs ancêtres du pléistocène en vue d'analyser leur évolution a motivé la prise de contact des chercheurs de l'IGS avec le laboratoire de cryologie du sol de Pushchino, afin d'obtenir un échantillon de glace contemporain de l'extinction des Néanderthaliens. C'est ainsi que *Pithovirus sibericum* a été isolé en 2014 (2,3). Sa caractérisation a révélé qu'il n'avait aucune relation de parenté avec les Mimiviridae ni avec les Pandoravirus. Les virus géants ne sont donc pas le fruit d'une (ou deux) aberrations évolutives. Ils pourraient recouvrir une diversité aussi vaste que celle des virus classiques.

Un an plus tard, *Mollivirus* était isolé du même échantillon de permafrost. Son existence même puis sa caractérisation détaillée ont fourni trois informations capitales :

- Il appartient à une nouvelle famille de virus géants et n'a aucune relation de parenté avec les trois familles précédemment décrites. Là encore, deux tiers de ses protéines sont inédits. Ce qui confirme l'idée selon laquelle l'exploration de cette nouvelle catégorie de micro-organismes ne ferait que commencer.

- Il s'agit du deuxième virus géant ressuscité d'un pergélisol vieux de 30 000 ans. Le premier, *Pithovirus*, n'est donc pas exceptionnel. Il est probable que beaucoup d'autres virus (à ADN), spécifiques d'autres hôtes cellulaires que l'amibe *Acanthamoeba*, puissent rester infectieux dans les mêmes conditions.

- *Pithovirus* et *Mollivirus* présentent des modes de répllication très différents, l'un se répliquant dans le cytoplasme (comme les *poxvirus*), le second dans le noyau cellulaire comme beaucoup de virus standards (*Adenovirus*, *Papillomavirus*, *Herpesvirus*). La capacité de survivre longtemps dans le pergélisol n'est donc pas limitée à l'une ou l'autre de ces grandes catégories qui recouvrent la totalité des virus à ADN connus. Ce qui renforce l'hypothèse selon laquelle le permafrost profond hébergerait d'autres virus que ceux infectant nos amibes modèles.

ÉVALUER LE RISQUE SANITAIRE

Parallèlement à cette quête de nouveaux virus géants infectant *Acanthamoeba*, l'équipe de l'IGS utilise la métagénomique pour évaluer la dangerosité des couches de plus en plus profondes de permafrost. Une fois démontrée la viabilité de virus d'amibes dans un échantillon, l'ADN total en est extrait, purifié et séquencé à haut débit. Les séquences sont alors inspectées, leur similarité avec des agents pathogènes connus évaluée, et ce, afin de tester la présence éventuelle de micro-organismes pathogènes humains majeurs (variolo, bacille du charbon...). Ce protocole, testé sur l'échantillon qui a livré *Pithovirus* et *Mollivirus*, a permis de retrouver les séquences génomiques des deux virus. Il a aussi démontré que ces particules virales sont présentes en très faibles quantités (quelques parties par millions). Un échantillon pourrait donc rester infectieux sans que les signatures génétiques correspondantes ne soient détectables. Il pourrait aussi contenir des virus non encore décrits, invisibles lors des tentatives de reconnaissance.

Le réchauffement climatique rend progressivement accessible les côtes du nord-est de la Sibérie, dont le sous-sol recèle d'importants gisements d'or, tungstène, pétrole et gaz. L'exploitation minière (à ciel ouvert) de ces régions très convoitées semble donc inévitable. Pour atteindre ces gisements, des millions

de tonnes de permafrost – le plus ancien datant d'un million d'années – seront exhumées, probablement sans qu'aucune analyse préalable ne soit effectuée. On ne peut donc que conseiller à ces futures exploitations de s'adjoindre les compétences médicales nécessaires à la détection rapide de symptômes infectieux – inédits ou caractéristiques des grandes épidémies du passé – doublées d'une capacité locale d'isolement de patients. Car une partie de leur personnel pourrait être victime d'infections dont ont pu souffrir nos cousins néandertaliens. ■

- (1) Legendre M et al. (2015) *Proc Natl Acad Sci USA*, pii 26351664
- (2) Legendre M et al. (2014) *Proc Natl Acad Sci USA* 111, 4274-9
- (3) Claverie JM, Abergel C (2014) *Biofutur* 352, 50-1
- (4) Arslan D et al. (2011) *Proc Natl Acad Sci USA* 108, 17486-91
- (5) Philippe N et al. (2013) *Science* 341, 281-6
- (6) Kuhn T. (2008) *La structure des révolutions scientifiques*, Flammarion, Paris
- (7) Bachelard G (1938) *La Formation de l'esprit scientifique*, Vrin, Paris.
- (8) Schmitt V et al. (2014) *Front Zool* 11, 5
- (9) Abergel C, Claverie JM (2015) *FEMS Microbiology Rev* (sous presse)
- (10) Yashina S et al. (2012) *Proc Natl Acad Sci USA* 109, 4008-13
- (11) Gilichinsky D, Wagener S (1995) *Permafrost and Periglacial Processes* 6, 243-50