

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 99

VIROPHAGES ET VIRUS GEANTS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le

PAR

Mlle. Kaoutar ZINEDDINE

Née le 26 Août 1992 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Acanthamoeba polyphaga mimivirus – Sputnik – Virophages – Virus géants.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Mme. S. EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

Mme. M. CHADLI

Professeur de Microbiologie

Mme. M. NAZIH

Professeur de d'Hématologie Biologique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ اللَّهُمَّ لَنَا إِلَهٌ مَا

عَلِمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i><u>Clinique Royale</u></i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique



Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid

Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie

Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAoui Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Décembre 2005 Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Saïd*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale

Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhousain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamy
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie

Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie biologique
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie



Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie

Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

اللهم لك الحمد كما ينبغي لجلال وجهك وعظيم

سلطانك



A ma très chère mère SOUAD EL AKKADE

La fleur de ma vie, la plus tendre et la plus merveilleuse des mamans.

C'est à travers votre encouragement que je me suis réalisée et arrivée à ce niveau.

Votre prière et votre bénédiction m'ont été d'un grand secours.

Je ne vous remercierai jamais assez pour tous les sacrifices que vous avez faits pour moi.

J'espère pouvoir répondre à vos attentes et de pouvoir être à la hauteur de l'espoir que vous avez fondé en moi et que je réussirai aujourd'hui à réaliser l'un de vos rêves.

Que dieu vous préserve



A mon très cher père AHMED ZINEDDINE

J'aimerais vous exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Vous m'avez offert tous ce que vous pouvez. Ce travail est le fruit des sacrifices, efforts et prières que vous m'avez offerts.

Puisse dieu vous protège et vous accorde une meilleure santé et une longue vie

A mes très chers frères SAAD et TAHA

Mes chers frères vous étiez présents dans tous mes moments difficiles par votre soutien moral, bel esprit et sens d'humeur

Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité

Que l'amour et la fraternité nous unissent à jamais

Que dieu vous protège



A toute ma grande famille

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon affection la plus sincère et mon respect le plus profond

Je vous souhaite tous le bonheur du monde que vous méritez.

A mes chères amies

Safwa yahyawi, Meryam touima, Kenza Hanan, Soraya Bouhairi, Meryem Hejaji, Najoua Sefiani, Hanae berahou, Jihan Benamran, Amal Zahir,

Ilham Zardoud, Majdi Amina et Fatima Toulali

Imane Karam et Hanane Karam

Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments de considération et de reconnaissance envers votre soutien et vos encouragements le long de mes études

Vous avez toujours été des amies attentives et fidèles, et des camarades serviables et marrants

Je vous souhaite santé, bonheur et prospérité



A ma très chère amie Zainab Hamouch

Votre aide, votre générosité et votre soutien ont été pour moi une source de courage et de confiance

En témoignage de l'affection, l'amour et l'attachement que je porte pour vous et ta famille, je dédie cettethèse à vous tous.

Je prie dieu qu'il vous apporte bonheur et qu'il vous aide à réaliser tous vos vœux

Merci zanoba chère grande sœur.

A mon professeur TAGHZOUTI

Votre aide, orientation conseils et formation m'ont beaucoup aidé pour choisir mon parcours

Merci énormément pour le cycle de préparation au concours de la pharmacie pour l'année 2012 que vous avez organisé, aucun mot ne peut exprimer ma reconnaissance.

Vos compétences, votre dynamisme ainsi que vos qualités humaines et professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration.

Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer mes sincères reconnaissances et mon grand respect



A ma chère Mme Latifa Bouyermaouen mon coach et professeur

Votre douceur ,votre soutien et vos conseils m'ont toujours accompagné.

Merci chère professeurs comme j'aimerais toujours vous appeler

A mes coachs Mr Jamal Eddine SDIDDI et Mr Hodaiifa ALOMQI

Vos formations, vos conseils et votre confiance ont influencé ma vie.

Je vous remercie énormément



A moi-même :

Merci pour l'effort, la patience, l'esprit positif et l'encouragement.



*A tous ceux que j'aime et à toute personne qui m'avez soutenu de près ou de
loin et que j'ai omis de citer involontairement*

Je vous dédie cette thèse



Remerciements

A notre maître et Président de thèse

Pr Mimoun ZOUHDI

Professeur de microbiologie

Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.

Votre amabilité et votre modestie me marque toujours. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mes vifs remerciements et mon respect, tout en espérant être à la hauteur de vos attentes.



A notre maître et rapporteur de thèse

Pr Yassine SEKHSOKH

Professeur de microbiologie

Vous m'avez fait l'honneur de me confier ce travail riche et de me guider dans sa réalisation.

Je vous remercie énormément pour votre proposition, disponibilité et le bon accueil malgré vos engagements professionnels

Je saisis cette occasion pour vous exprimer ma profonde gratitude tout en témoignant mon respect



A notre maître et juge de thèse

Pr Sakina EL HAMZAOUI

Professeur de microbiologie

Nous gardons de vous un souvenir d'un enseignant remarquable par sa modestie, sa rigueur et son sérieux dans l'exercice de sa profession.

Vous me faites un grand honneur en acceptant de siéger parmi le jury de ce travail

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon profond respect et mes vifs remerciements



A notre maître et juge de thèse

Pr Mona NAZIH

Professeur d'hématologie

Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les membres de notre jury.

Veillez accepter nos remerciements et notre admiration pour vos qualités d'enseignement et vos compétences. Veillez croire, chère maître, à l'assurance de notre respect et notre considération.



A notre maître et juge de thèse

Pr Meryama CHADLI

Professeur de Microbiologie

Nous avons l'honneur de vous compter parmi les membres du jury de notre thèse dont vous avez accepté avec grande amabilité. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et notre profond respect.





Liste des abréviations

Abréviations

<i>A. castellani</i>	: <i>Acanthamoeba castellani</i> .
A. polyphaga	: <i>Acanthamoeba polyphaga</i>
ACMV	: A. polyphaga moutonvirus.
ADNdb	: ADN double brin
ALM	: Ace Lake mavirus;
APM ou APMV	: <i>Acanthamoeba polyphaga mimivirus</i>
<i>B. natans</i>	: <i>Bigeloviella natans</i>
C. roenbergensis	: <i>Cafeteria roenbergensis</i>
CroV	: <i>Virus de la Cafeteria roenbergensis</i>
cryoEM	: Cryo-électronique
FAA	: Zone d'acquisition des fibres
FISH	: L'hybridation <i>in situ en</i> fluorescence
kb	: Kilobases
Mb	: Mégabases
mCP	: Protéine de capsid mineure
MCP	: Protéine majeure de capsid,
MGE	: Les éléments génétiques mobiles
NCLDV	: Virus nucléocytoplasmiques à grand ADN
Nombre	: Nbre
OLV	: Virophage de lac organique
ORF	: Cadres de lecture ouverts
ORF	: Cadre de lecture ouvert

ORFans	:Les gènes paralogues qui codent pour des protéines de fonction inconnue
P. sibericum	:Pithovirus sibericum
pDNAP ou ADNp	:L'ADN polymérase
PgV	: <i>Virus Phaeocystis globosa</i>
PgVV	: Virophage du virus de Phaeocystis globosa
PgVV	:Virophage <i>Virus Phaeocystis globosa</i>
pi	:Post infection
RNV	:Rio Negro virophage
RVE	:Intégrase de type rétroviral
RVP	:Virophage ruminal
TE	:Elément transposable
TRUC	:Things Resisting Uncompleted Classifications
TRUC	:Things Resisting Uncompleted Classifications
YSLV	:Virophage du lac Yellowstone



Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1 : Schéma d'un bref historique de la dénomination et de la définition des virus	6
Figure 2 : Micro-organismes strictement intra-amibiens, observés en microscopie optique après coloration de Gram.....	8
Figure 3 : Schéma de l'ordre chronologique de la découverte des principaux représentants des virus géants de l'amibe et des virophages	10
Figure 4 : Principales caractéristiques spécifiques aux virus géants par rapport aux autres virus	12
Figure 5 : Reconstruction phylogénique basée sur l'ADN polymérase B, représentant les membres des NCLDV	17
Figure 6 : Reconstruction phylogénique basée sur l'ARN polymérase ARN dépendante des représentants de Megavirales	18
Figure 7 : Morphologie des particules A : Mimivirus, B : Mollivirus, C : Pandoravirus, D : Pithovirus.....	20
Figure 8 : Micrographies électroniques de : a) Virus de Port-Miou (un marseillevirus encore à classer), (b) faustovirus, (c) Megavirus chilensis, (d) Mollivirus sibericum, (e) Pandoravirus salinus, (f) Pithovirus sibericum :	21
Figure 9 : Structure de l'APMV, les gènes de base et la relation des virus géants.....	26
Figure 10 : Diversité des hôtes eucaryotes connus pour être infectés par des Mimiviridae....	30
Figure 11 : Particules du mamavirus géant (rouge) et virophages Sputnik (vert)	32
Figure 12 : Coupe transversale à travers la carte cryoEM de sputnik.....	34
Figure 13 : Reconstruction Cryo-EM du virion Sputnik.	35
Figure 14 : Infection de l'amibe <i>Acanthamoeba castellanii</i> avec à la fois le virus géant mamavirus et le virophage Sputnik 1, après 16 h d'infection	35
Figure 15 : Organismes du virus de la <i>cafétéria roenbergensis</i> «sains» et «malades»	36

Figure 16 : Micrographie au microscope électronique à coloration négative des particules de mavirus	37
Figure 17 : Le génome de Zamilon, avec des séquences codantes prédites sur le brin avant (bleu) et le brin inverse (rouge).....	38
Figure 18 : Infection de l'amibe <i>Acanthamoeba polyphaga</i> avec à la fois le virus géant Mont1 et le virophage Zamilon, après 16 h d'infection	39
Figure 19 : Comparaison des architectures génétiques conservées dans les génomes de virophages.....	43
Figure 20 : Relations entre virophages.....	45
Figure 21 : Reconstruction phylogénique basée sur les protéines de capsid des virophages.....	46
Figure 22 : Micrographies électroniques de : (A) Mimivirus; (B) Usine virale de Mimivirus dans <i>Acanthamoeba polyphaga</i> ; (C) Marseillevirus; (D)Virophages; (E) Faustovirus; (F) Pandoravirus sp.....	47
Figure 23 : La classification génomique qui différencie les organismes codant pour la capsid (CEOs) et les organismes codant pour le ribosome (REOs) en plus de catégorie « autres » ...	52
Figure 24 : Arbre de vie simplifié	54
Figure 25 : Organisation du génome et contenu génétique des virophages et polintons.....	60
Figure 26 : Réseau évolutif représentant les relations entre les virophages, les polintons et les transpovirons. Ce réseau comprend également au moins trois groupes distincts de virus, le NCLDV, les adénovirus et un assemblage de bactériophages.....	61
Figure 27 : Premier scénario proposé avec deux cas de figure	63
Figure 28 : Deuxième scénario évolutif proposé.....	64
Figure 29 : Tracé de la taille du virion et du génome à partir de représentants de virus géants et de virophages d'amibes.	68
Figure 30 : usine Virale de Moumouvirus dans le cytoplasme de l'amibe <i>Acanthamoeba castellanii</i> , après 16 h d'infection	69

Figure 31 : Schéma représentatif du cycle de réplication du mimivirus	72
Figure 32 : Images en microscopie électronique à transmission de l'entrée de mimivirus dans la cellule hôte par phagocytose et la décapsidation.....	73
Figure 33 : Images en microscopie électronique à transmission montrant les étapes de la formation de particules de mimivirus, à mesure que ces particules croît en épaisseur et en complexité.....	74
Figure 34 : Images de microscopie électronique à transmission d'usines virales matures indiquant l'incorporation du génome (flèches rouges) simultanée à l'acquisition de fibres (pointes de flèches violettes).....	75
Figure 35 : Images en microscopie électronique à transmission (A-D) et en microscopie électronique à balayage (E et F) de particules défectueuses dans le cycle de réplication du mimivirus en l'absence de virophages	76
Figure 36 : Modèle représentant les modes et les étapes de la co-infection par les virophages	78
Figure 37 : Le cycle de vie intracellulaire des virophages.....	79
Figure 38 : Ultrastructure des virons et du cycle de réplication des mimivirus M1, M2, M3 et M4, en plus de l'électrophorèse de leur génome.....	81
Figure 39 : Micrographies électroniques de particules de Mimivirus M4 hydratées et congelées.....	82
Figure 40 : Sputnik avec les virus des différents groupes de Mimiviridae.....	84
Figure 41 : Croissance de Sputnik 1 et 2 dans différents virus géants.	85
Figure 42 : Image au microscope électronique à balayage du virus Samba et du virophage Rio Negro	88
Figure 43 : Impact des virophage Zamilon et sputnik sur les virus géants et cellules hôtes. .	89
Figure 44 : Modèle d'intégration des éléments types virophages dans le génome Bigelowiella natans	92

Figure 45 : Virophage et CRISPR-Cas: deux formes non apparentées mais analogues d'immunité acquise	94
Figure 46 : Modèles récapitulatifs d'infections et d'effets protecteurs dans la relation tripartite cellule hôte-virus géant- virophage	95
Figure 47 . Croissance de Zamilon chez les Mimiviridae	96
Figure 48 : Carte qui représente les emplacements d'échantillons où les virus géants d'amibes ont été isolés ou dans lesquels des lectures métagénomiques liées à ces virus ont été détectées	103
Figure 49 : Distribution géographique et abondance des virophages.....	106
Figure 50 : Abondance des virophages dans différents environnements (A), profondeurs océaniques (B) et latitudes (C).....	107
Figure 51 : Schéma indiquant les sites du corps humain pour lesquels des preuves de la présence et le rôle pathogène des virus géants d'amibes ont été obtenues chez des personnes en bonne santé et chez des personnes malades.	110
Figure 52 : Cliché thoracique du technicien de laboratoire infecté par le Mimivirus, montrant des infiltrats basilaires bilatéraux	111
Figure 53 : Les résultats de l'électrophorèse bidimensionnelle sur gel avec coloration à l'argent (à gauche) et du Western blot (à droite) pour 3 échantillons de sérum provenant de patients ayant visité le Laos	115
Figure 54 : Schéma de la chronologie des principaux résultats qui soutiennent la présence et le rôle pathogène possible chez l'homme de virus géants d'amibes.....	116
Figure 55 : Modèle de régulation de la dynamique des populations par les virophages.....	119
Figure 56 : Le creuset génétique de l'amibe produit des organismes aux génomes chimériques.	120
Figure 57 : Le monde des NCLDV marins.....	122

Liste des tableaux

Tableau I : Les groupes proposés de l'ordre des Megavirales	19
Tableau II : Les principales caractéristiques des virus géants	19
Tableau III : Vue d'ensemble de la famille de Mimiviridae et des infections à virophage expérimentales	28
Tableau IV : Les principaux caractères des virophages identifiés jusqu'à maintenant	48



Sommaire

Introduction	1
I- Historique	4
1- Concept et définition des virus aux XIXe et XXe siècles	5
2- Emergence des virus géants	7
3- Découverte des Virophages	8
II- Caractères virologiques	11
1- Virus géants	12
1-1 Virion et taille du génome	13
1-2 Complexité	13
1-3 Mobilome.....	14
1-4 Monophylie.....	14
1-5 Large spectre d'hôtes	16
2- Famille des Mimiviridae.....	22
2-1 Principales caractéristiques des mimiviridae	23
2-2 Description de l'APM	24
2-3 Description du CroV	27
3- Virophages	31
3-1 Virophages isolés	31
3-1-1 Isolats de Spoutnik : Spoutnik, Spoutnik2 et Suptnik3	32
3-1-2 Mavirus	36
3-1-3 Zamilon	37
3-2 Métagénomique et détection de la génomique.....	39
3-2-1 Virophage Organic Lake : OLV.....	39

3-2-2 Virophage de <i>Phaeocystis globosa</i> : PgVV.....	40
3-2-3 Ace Lake Mavirus (ALM).....	40
3-2-4 Virophages de Yellowstone Lake (YSLV): [15, 16, 23].....	40
3-2-5 Virophages hybrides(Hybrid virophages)	41
3-2-6 Zamilon 2	41
3-2-7 Séquences de génomes de virophages intégrées dans le génome de <i>Bigelowiella natans</i>	41
3-2-8 Virophage de Dishui Lake (DSLVI).....	41
3-2-9 Virophage de Qinghai Lake (QLV) [16, 21].....	42
3-2-10 Séquences codantes pour la capsid de virophage trouvées dans les métagénomes	42
3-3 Les Gènes conservés	42
3-4 Phylogénie des virophages	44
III- Position des virus géants et virophages dans le monde microbien.....	49
1- Microbes	50
2- Virus géants	51
2-1 Virus géants et monde des vivants	51
2-2 TRUC : Nouvelle classification des virus géants.....	53
3- Virophages	55
IV- Origines des virophages	57
1- Polintons	58
2- Virophages et Polintons	59
3- Origines des virophages : scenarios évolutifs	61
3-1 Premier scénario	62
3-2 Deuxième scénario	64

V- Réplication	66
1- introduction	67
2- Cycle de répliation des mimivirus :	70
3- Cycle de répliation des virophages	77
3-1 Les modes de co-infection	77
3-2 Cycle répliatif de sputnik	79
3-2-1 Entrée de Spoutnik dans l'Amibe	79
3-2-2 Virophages envahissent l'usine de virus géant	82
3-2-3 Propagation de la progéniture de virophages	83
3-3 Cycle répliatif d'autres virophages	86
3-3-1 Zamilon	86
3-3-2 Mavirus	86
4- Effets des virophages sur le virus géant et la cellule hôte	87
5- Les provirophages	90
5-1 Découverte	90
5-2 Scénario d'intégration des provirophages dans la cellule hôte	91
5-3 Rôle des provirophages	93
6- Système mimivire	96
6-1 Système CRISPR	97
6-2 Mécanisme du système mimivire	97
VI- Distribution	99
1- Distribution des virus	100
2- Distribution des virus géants	100
2-1 Famille des Mimiviridae	101

3- Distribution des virophages	104
VII- Pouvoir pathogène	109
1- Pouvoir pathogène des virus géants d'amibes	110
2- Virus géants et les autres hôtes.....	113
3- Pouvoir pathogène des virophages	113
VIII Impacts des virophages et persepective.....	117
1-Impact des virophages	118
1-1 impact des virophages des virus géants amibiens	118
1-2 Impact des virophages des écosystèmes marins	121
2-Perspective	123
Conclusion	124
Résumés	
Références bibliographies	



Introduction

Le monde des virus ne cessera jamais de nous étonner. Historiquement, les virus ont été étudiés principalement d'un point de vue médical et économique, cependant, les dernières décennies ont montré que les virus jouent des rôles beaucoup plus polyvalents qu'on peut imaginer.

Étant les entités biologiques les plus abondantes de la planète, les virus conduisent les cycles biogéochimiques à l'échelle globale, affectent la biodiversité et les structures communautaires de leurs hôtes et plus profondément ils ont influencé toute la vie cellulaire depuis le tout début et ils continuent à laisser leurs empreintes dans les génomes cellulaires [1].

L'une des plus grandes surprises de l'histoire virologique récente a été la découverte d'*Acanthamoeba polyphaga mimivirus*, en **2003** par des bactériologistes, qui est un virus géant associé aux amibes du genre *Acanthamoeba*. Plus de 10 ans après son isolement et sa classification initiale comme une bactérie parasite intracellulaire obligatoire des amibes du genre *Acanthamoeba*, la nature virale du mimivirus a été reconnue et par la suite d'autres virus géants ont été découverts [1-3].

Les virus géants sont des parasites obligatoires de plusieurs organismes, ils font partie du groupe des virus nucléocytoplasmiques à grand ADN et ils ont confronté la communauté scientifique par des caractéristiques jamais observées auparavant dans un virus, leur taille de virion et leur complexité génétique avec de nombreux gènes habituellement trouvés dans les cellules eucaryotes et procaryotes, ce qui a défié la définition classique des virus comme étant des agents infectieux «filtrables» et ce qui en résulte l'invalidation une fois pour toutes de la séparation entre les virus et les formes de vie cellulaires en fonction de la taille [4-12].

La vie de certains virus géants peut ne pas être toujours facile car ils peuvent eux-mêmes être la proie de minuscules virus, précédemment inconnu, qui agissent comme des parasites des virus géants appartenant à la famille des mimiviridae. Ces parasites surnommés «virophages», par analogie avec le terme bactériophage, sont de petits virus non enveloppés avec une capsidie icosaédrique d'environ 35 à 74 nm de diamètre et un génome d'ADN double-brin de 17-30 kpb, ces petits parasites sont capable de co-infecter des eucaryotes

unicellulaires avec des virus géants et de détourner la machinerie de réplication de ces derniers pour leur propre multiplication [1,3,8,9,13-15].

Sputnik présente le premier virophage découvert, par la suite d'autres représentants ont été décrits principalement dans les données métagénomiques et ils ont été classés dans une nouvelle famille virale « Lavidaviridae » [8,16].

La découverte accidentelle de virus géants puis des virophages a conduit à un changement des bases de la virologie. Dans notre revue nous visons à :

- Rappeler les principales caractéristiques des virus géants et des virophages.
- Mettre en évidence leurs cycles de réplication, origines potentielles, classification, distribution, pouvoir pathogène et impacts.



1-Concept et définition des virus aux XIXe et XXe siècles :

Pendant longtemps, le concept de «virus» a été embrouillé (figure1) [11].

Les virus ont été décrits pour la première fois à la fin du **XIXe** siècle comme des agents infectieux ultrafiltrables et submicroscopiques [3].

✓ Leur description a été entamée par Pasteur, qui a découvert l'agent de la rage qu'il l'a considéré comme un microbe [11,17].

✓ Entre **1886** et **1898**, les bases de la virologie ont été posées avec la découverte des agents responsables de la mosaïque du tabac et des maladies de la fièvre aphteuse, ultrafiltrables et invisibles en microscope optique. En conséquence, ces agents ont été appelés ultravirus ou inframicrobes [11].

✓ Au cours des années **1910-1920**, les virus sont devenus de plus en plus établis comme de petites entités qui ont besoin de cellules vivantes pour se répliquer, de plus Rickettsia et Chlamydia (parasites intracellulaires) ne sont plus considérés comme des virus[11].

✓ Au cours des années **1930-1940**, les premières micrographies électroniques de virions ont été obtenues et la période d'éclipse de la réplication virale a été découverte [11].

✓ Puis, au cours des années **1950**, le concept de virus a été dévoilé par A. Lwoff, basé principalement sur des critères négatifs, y compris l'absence à la fois de l'ADN ou de l'ARN ou des composants de l'appareil de traduction [3,11].

⇒ Par conséquent, les virus ont été définis comme des molécules biologiques potentiellement pathogènes capables de passer à travers des filtres à pores de 0,2 µm et de rester invisibles au microscope optique, contrairement aux microbes[11,16,17].

Ainsi comme possédant un contenu génétique limité, un mode de vie strictement parasitaire avec un cycle répliatif qui repose largement sur les protéines de l'hôte [3,11,16].

⇒ En raison de cet état d'esprit, les virus sont restés longtemps à la lisière du monde vivant avec un déni évident de l'existence de virus dont la taille serait suffisamment grande pour être résolue avec un simple microscope optique [4].

2-Emergence des virus géants :

✓ *Acanthamoeba polyphaga mimivirus* (APM) a été isolé par hasard en **1992**, à partir d'un échantillon d'eau prélevé en Angleterre d'une tour de refroidissement, suite à une enquête déclenchée par une épidémie de pneumonie en Angleterre. Son isolement a été réalisé par co-culture sur *Acanthamoeba polyphaga* : une stratégie de mise en œuvre principalement utilisée pour récupérer les pathogènes de type *Legionella* [3,4,18].

✓ Les virions d'APM ont d'abord été confondus avec des bactéries car ils pouvaient être visualisés par microscopie optique et ressemblaient à des cocci Gram positif (figure 2). Après une décennie, seule l'absence d'ADN ribosomique et la visualisation de la capsidie icosaédrique par microscopie électronique dans la bactérie présumée a conduit à la découverte et la définition du premier virus géant en **2003** à Marseille « Mimivirus » pour souligner qu'ils étaient des virus imitant les microbes. Ce dernier a fondé la famille des Mimiviridae [3,4,18].

✓ Suite à cette découverte, beaucoup d'autres virus géants ont été identifiés au cours des 12 dernières années (figure 3) [3,4,18,19] :

✓ En **2007**, un virus nommé *Marseillevirus a* été isolé sur biofilm à partir d'une tour de refroidissement près de Paris.

✓ En **2010**, *Megavirus chilensis a* été prélevé dans un échantillon d'eau de mer des côtes du Chili.

✓ En **2013**, le plus grand des virus géants découverts à ce jour, le *Pandoravirus*, a été retrouvé sur les rives du Chili et dans un étang de jardin en Australie.

✓ Plus récemment, d'autres membres de virus géants ont été décrits, présentant des souches types de nouvelles familles de virus géants putatifs tels que *Pithovirus sibericum* et *Mollivirus sibericum* qui ont été identifiés dans un pergélisol sibérien datant de trente mille ans.

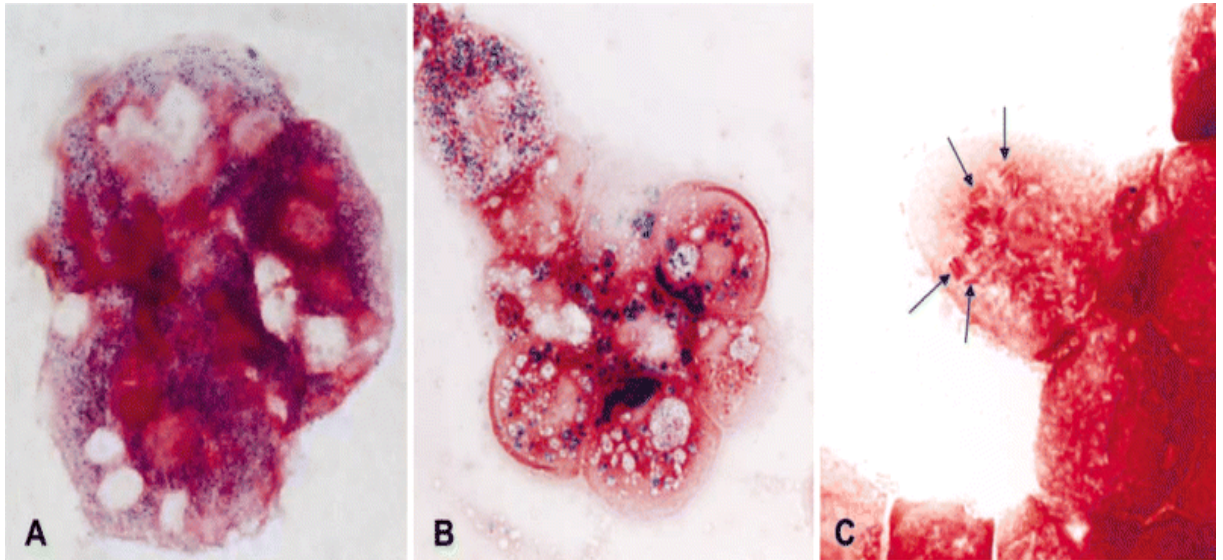


Figure 2 : Micro-organismes strictement intra-amibiens, observés en microscopie optique après coloration de Gram [20].

A : *Acanthamoeba polyphaga* Mimivirus (anciennement appelé "le coccus de Bradford").

B : *Parachlamydia acanthamoeba* (anciennement appelé "coccus de Hall").

C : *Legionella drancourtii*.

3-Découverte des Virophages :

✓ En 2008, La Scola et al ont décrit de petites particules virales inconnues d'environ 70 nm de diamètre observé en utilisant le microscope électronique dans le cytoplasme des cellules d'*Acanthamoeba* infectées par un mimivirus appelé *Acanthamoeba polyphaga mamavirus*. Ce petit virus a été appelé Sputnik et classé comme virophage en raison de sa similitude fonctionnelle aux bactériophages [3,4,6,16,21-24].

✓ La découverte de sputnik a permis la découverte du premier virus infectant véritablement un autre virus après les découvertes successives depuis les années 1890 de virus d'eucaryotes, de bactéries et d'archées et la considération des virus comme un dernier niveau de parasitisme dans la nature vivante pendant des décennies [16,18,24].

✓ Le second virophage « Mavirus » a été découvert en **2010** dans les eaux côtières des États-Unis avec le virus de la *Cafeteria roenbergensis* (CroV), un parent distant des Mimivirus qui parasite la *Cafeteria roenbergensis* (un flagellé phagotrophique marin) [6,16,21-25].

✓ Trois autres virophages étroitement apparentés à Sputnik ont été isolés [3,16,22,23,26,27] :

- Sputnik 2 a été décrit en **2012** avec un mimivirus appelé lentillevirus. Il a été isolé à partir du liquide de stockage de lentille de contact d'une jeune fille de 17 ans souffrant de la myopie et présentant une kératite.
- Sputnik 3 a été isolé en **2013** avec un rapporteur mimivirus plutôt qu'avec son hôte viral naturel à partir d'une procédure de co-culture.
- Sputnik Rio Negro a été isolé en **2014** en association avec un mimivirus appelé virus Samba en utilisant l'*Acanthamoeba* système.

✓ Egalement en **2014** un nouveau virophage appelé zamilon (signifiant «un collègue» en arabe) a été découvert dans un échantillon de sol tunisien avec un mimivirus appelé virus Mont1 [3,4,22,23,28].

✓ D'autres virophages ont été décrits principalement à partir de jeux de données métagénomiques à différents endroits et à partir de diverses sources, renforçant ainsi cette nouvelle classe [5,16].

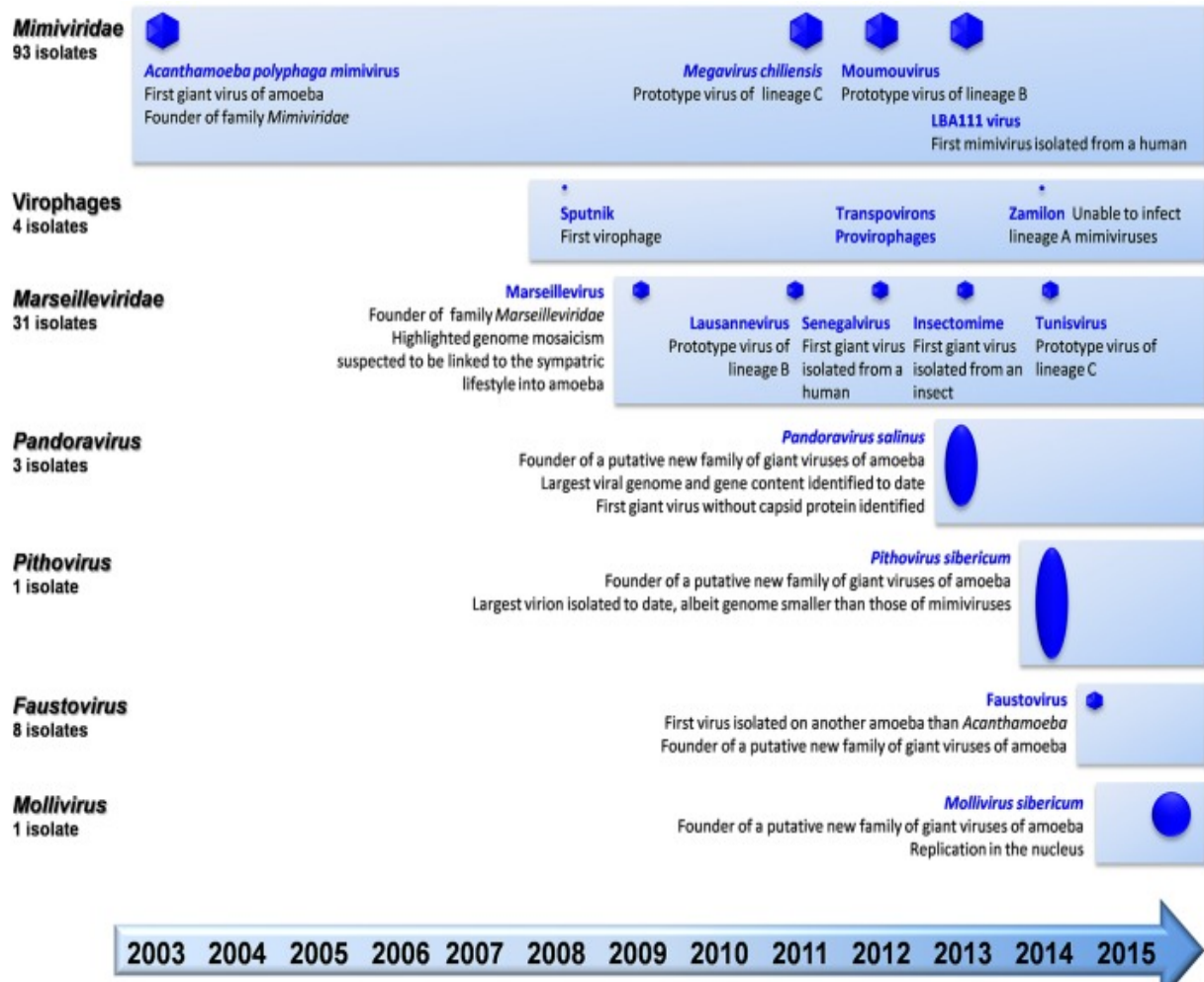


Figure 3 : Schéma de l'ordre chronologique de la découverte des principaux représentants des virus géants de l'amibe et des virophages [3].



Caractères virologiques

1-Virus géants :

La découverte des virus géants a contesté la définition classique d'un virus car ils présentent des caractéristiques phénotypiques et génotypiques uniques qui les différencient des virus «traditionnels» et les rapprochent de certains microbes (figure 4) [8,11,28,29].

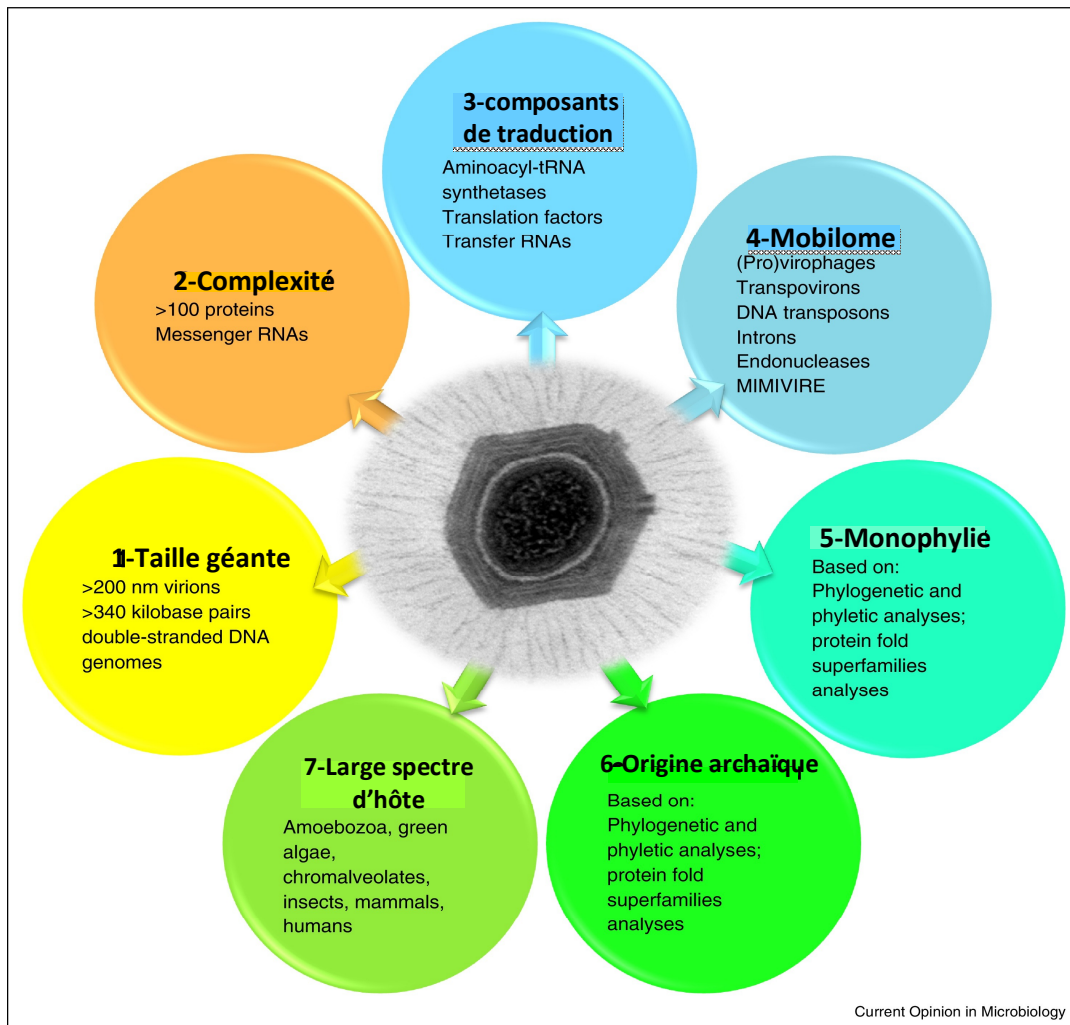


Figure 4 : Principales caractéristiques spécifiques aux virus géants par rapport aux autres virus [11].

1-1 Virion et taille du génome :

- Les virus géants sont simplement définis comme des particules virales suffisamment grandes pour être facilement observées sous un microscope optique, car leurs tailles se situent entre 0.2-1.5 μm (*P. sibiricum* étant actuellement le plus grand) , intégrant un génome d'ADN double brin de plus d'un million de paires de bases (de 105 kpb pour Iridovirus à 2474 kpb pour *Pandoravirus salinus*) et codant environ 1000 protéines [10,11,30,31].

- Leurs tailles de particule (2 à 15 fois plus grandes que les virus traditionnels) et de génomes sont comparables à celles des petites bactéries. Cela a conduit à considérer ces virus pendant longtemps comme une bactérie Gram positif et des endosymbiotes parasites, respectivement [3,11,32].

- Par conséquent, la découverte de ces derniers a défié la définition des virus comme étant des agents infectieux «filtrables» parce que leurs virions énormes ne passent pas à travers les filtres bactériens et invalident une fois pour toutes la séparation entre les virus et les formes de vie cellulaires en fonction de la taille [7,12].

1-2 Complexité :

- En plus de leur taille inhabituelle, les virus géants présentent une grande complexité génétique, avec la présence de certains gènes cellulaires universels [12].

- Les génomes contiennent entre 50 et 250 fois plus de gènes que les virus traditionnels, parmi lesquels de grandes proportions sont uniques parmi les virus et au moins la moitié ont des fonctions inconnues, en plus de plusieurs gènes similaires aux gènes cellulaires tels que ceux impliqués dans la réparation de l'ADN, la traduction, le repliement des protéines et la synthèse des polysaccharides [3,13,32].

- Les virus géants sont beaucoup moins dépendants de leur hôte pour la réplication que d'autres virus car ils codent pour un ensemble de protéines conservées qui interviennent dans la plupart des processus essentiels à la multiplication virale [11,33].

1-3 Mobilome

- Les éléments génétiques mobiles (MGE) collectivement appelés «mobilome» sont des acteurs clés de l'évolution du génome des procaryotes et des eucaryotes et sont considérés comme des «ingénieurs génétiques» de l'innovation biologique [34].

- Les MGE peuvent être grossièrement regroupées en quatre grandes classes : les éléments transposables, les plasmides, les virus et les éléments d'auto-épissage [34]

- Le mobilome pour de nombreuses bactéries, archaea et eucaryotes unicellulaires inclut tous ces éléments sous une forme libre ou intégrée [34].

- Étant donné que les virus constituent une partie du mobilome, ils ne sont normalement pas considérés comme possédant leur propre mobilome, mais la découverte des virophages a ajouté une nouvelle à la compréhension des relations existantes entre les différents éléments mobiles en démontrant pour la première fois qu'un virus géant pourrait être infecté par un autre virus beaucoup plus petit d'une manière similaire à l'infection virale des cellules [34].

Ce qui a permis de caractériser un mobilome propre des virus géants, chose inhabituel dans les virus classique [11].

- ✓ Le mobilome des mimivirus comprend [11,16,34] :
 - Plusieurs introns d'auto-épissage de groupe I et II.
 - Parfois des virus : les virophages soit sous forme libre (virions de virophages) ou intégrées (provirophages).
 - Les transpovirons.
 - Un système de défense appelé MIMIVIRE.

1-4 Monophylie

- Selon le système de Baltimore, les virus géants sont placés parmi les virus nucléocytoplasmiques à grand ADN (NCLDV) qui présentent l'assemblage viral monophylétique le plus grand, le plus diversifié et le plus largement distribué [10,13,19,35,36].

- Les NCLDV, un groupe inventé en **2001**, comprennent des virus avec des génomes allant de 100 kb à 2,5 Mb (indiquant que leur répertoire génomique est important comparé à d'autres virus à ADN et équivalent à celui de plusieurs bactéries parasitaires) et infectent un large éventail d'hôtes eucaryote [3,13,37,38].

- Tous les virus NCLDV sont unis par [3,12,32,37-39] :

⇒ La monophylie c'est-à-dire l'origine commune qui se manifeste par l'existence d'un grand ensemble de gènes ancestraux responsables des fonctions virales clés dont cinq sont trouvés dans la totalité de leurs génomes, à savoir ceux codant pour la protéine capsidique majeure, l'hélicase-primase (D5), ADN polymérase B, ATPase d'encapsidation A32 et le facteur 3 de transcription tardif viral et environ 50 gènes, bien que manquants dans certains NCLDV, ont été attribués, avec une grande confiance, à l'ancêtre commun du groupe entier.

⇒ l'architecture commune du virion.

(A part quelques exceptions tels que Pandoravirus et *P. sibericum* possédant une architecture différente de virion en plus de l'absence de la capsidique)

⇒ Les principales caractéristiques biologiques communes, en particulier la reproduction virale cytoplasmique dans des compartiments spécialisés appelés usine virale.

- Les relations familiales entre les membres de la NCLDV sont représentées par la reconstruction phylogénétique des séquences de l'ADN polymérase B illustrées à la figure 5 [40].

- Les familles de NCLDV ont été proposées en 2012 pour être reclassées dans un nouvel ordre viral appelé Megavirales, qui se divisent en sept familles bien établies, en plus de certains virus restés non classés tels que pandoravirus et *P. sibericum*, et se propagent dans les organismes de trois des cinq supergroupes eucaryotes, à savoir Archaeplastida, Chromalveolata et Uniconata [3,11,12,22,35,37,39,41,42].

- Les sept familles de l'ordre des megavirales suggérés sont [35,37,39]: *Ascoviridae*, *Asfarviridae*, *Iridoviridae*, *Marseilleviridae*, *Mimiviridae*, *Phycodnaviridae* et *Poxviridae*.

- Il existe une différence entre les virus géants et les autres membres des NLCDV, car en plus des génomes de grandes tailles qui se présentent chez les NCLDV, les virus géants se caractérisent par leur visibilité sous microscope optique. De plus, il a été démontré que la corrélation entre la taille des virions et celle des génomes qu'ils transportent est loin d'être absolue [2].

- Les virus géants correspondent aujourd'hui à 4 familles distinctes dont les prototypes sont Mimivirus, Pandoravirus salinus, Pithovirus sibericum et Mollivirus sibericum. En plus de deux autres familles dont les prototypes sont Marseillevirus et Faustovirus qui sont considérés à la limite du critère de visibilité [2].

1-5 Large spectre d'hôtes :

- Les virus géants infectent un large éventail d'hôtes cellulaires appartenant à des groupes phylogénétiquement très éloignés, notamment les invertébrés, les amibes, les algues vertes et les mammifères [11].

- Néanmoins, les amibes sont susceptibles d'être des hôtes naturels communs pour les mimivirus et les virophages [6].

En plus de ces caractéristiques, d'autres sont présentes telles que la présence de composants de traduction et l'origine archaïque de ce groupe de virus [11].

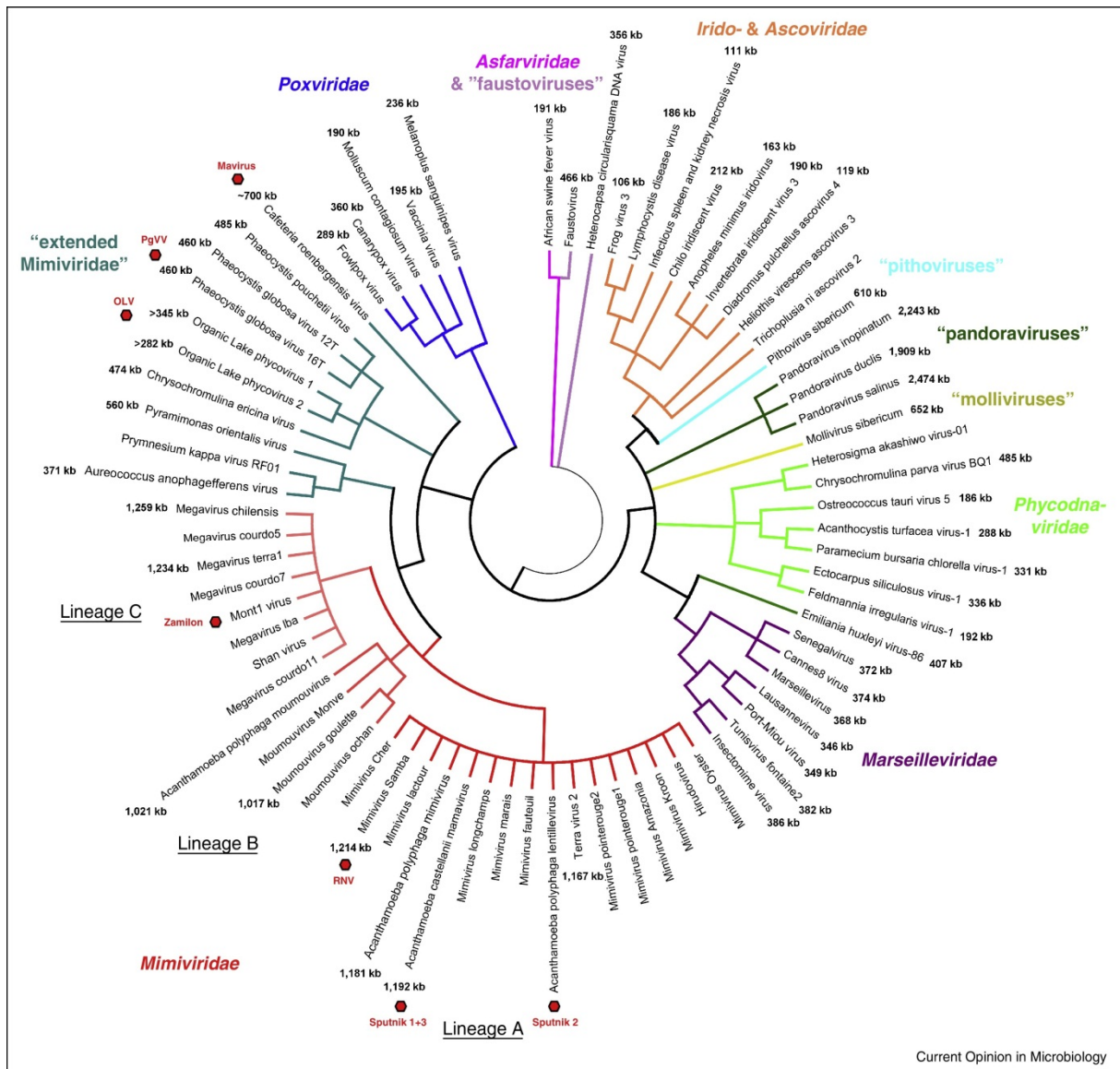


Figure 5 : Reconstruction phylogénique basée sur l'ADN polymérase B, représentant les membres des NCLDV [40].

Les tailles de génome viral sont données lorsqu'elles sont disponibles.

Les hexagones rouges indiquent des virophages associés à certains virus géants.

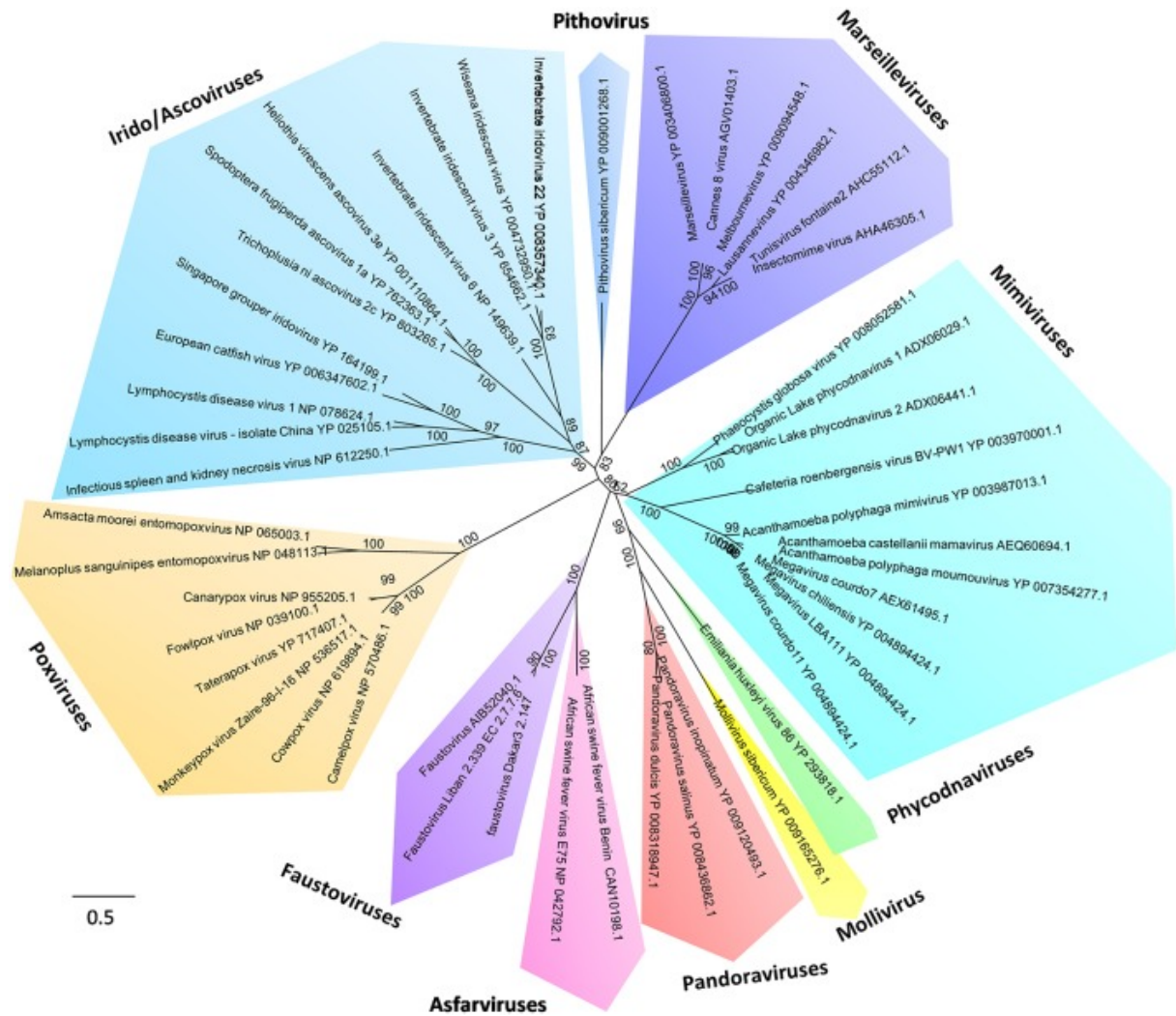


Figure 6 : Reconstruction phylogénique basée sur l'ARN polymérase ARN dépendante des représentants de l'ordre des Megavirales [3].

Tableau I : Les groupes proposés de l'ordre des Megavirales [12,24] :

Familles / Membres	Taille de génome (kb)	Hôte
Poxviridae	130–375	Animaux
Asfarviridae	165–190	Mammifères, protistes
Iridoviridae	140–303	Animaux, protistes
Ascoviridae	150–190	Insectes
Marseilleviridae	346–386	Amibe
Phycodnaviridae	154–407	Algue, autres protistes
Mimiviridae	370–1.259	Amibe, algue, autres protistes
Pandoraviruse	1.908–2.473	Amibe
Pithovirus	600	Amibe

Tableau II : Les principales caractéristiques des virus géants [2, 3] :

Famille/Nom	Hôte	G+C %	Génome		Protéines	Virion		Mode d'infection	Relargage des virions
			Taille	Type		Forme	Taille		
Mimiviridae	Acanthamoeba	28	≈ 1,2 Mb	dsADN linéaire	≈ 1 000	Icosaèdre	750 nm	Phagocytose	Lyse
Pandoraviridae	Acanthamoeba	62-64	1,9-2,8 Mb	dsADN linéaire	≈ 2 550	Amphore	500 nm x 1 200 nm	Phagocytose	Lyse et exocytose
Pithovirus	Acanthamoeba	36	610 kb	ADN circulaire	≈ 465	Amphore	500 nm x 1 500 nm	Phagocytose	Exocytose
Mollivirus	Acanthamoeba	60	651 kb	ADN linéaire	≈ 520	Sphère	600 nm	Phagocytose	Exocytose
Marseilleviridae	Acanthamoeba	43	≈ 350 kb	ADN circulaire	≈ 400	Icosaèdre	200 nm	Phagocytose	Bourgeoisement en saccules
Faustovirus	Vermamoeba	36,2	466 kb	ADN circulaire	450	Icosaèdre	200 nm	Phagocytose	Lyse

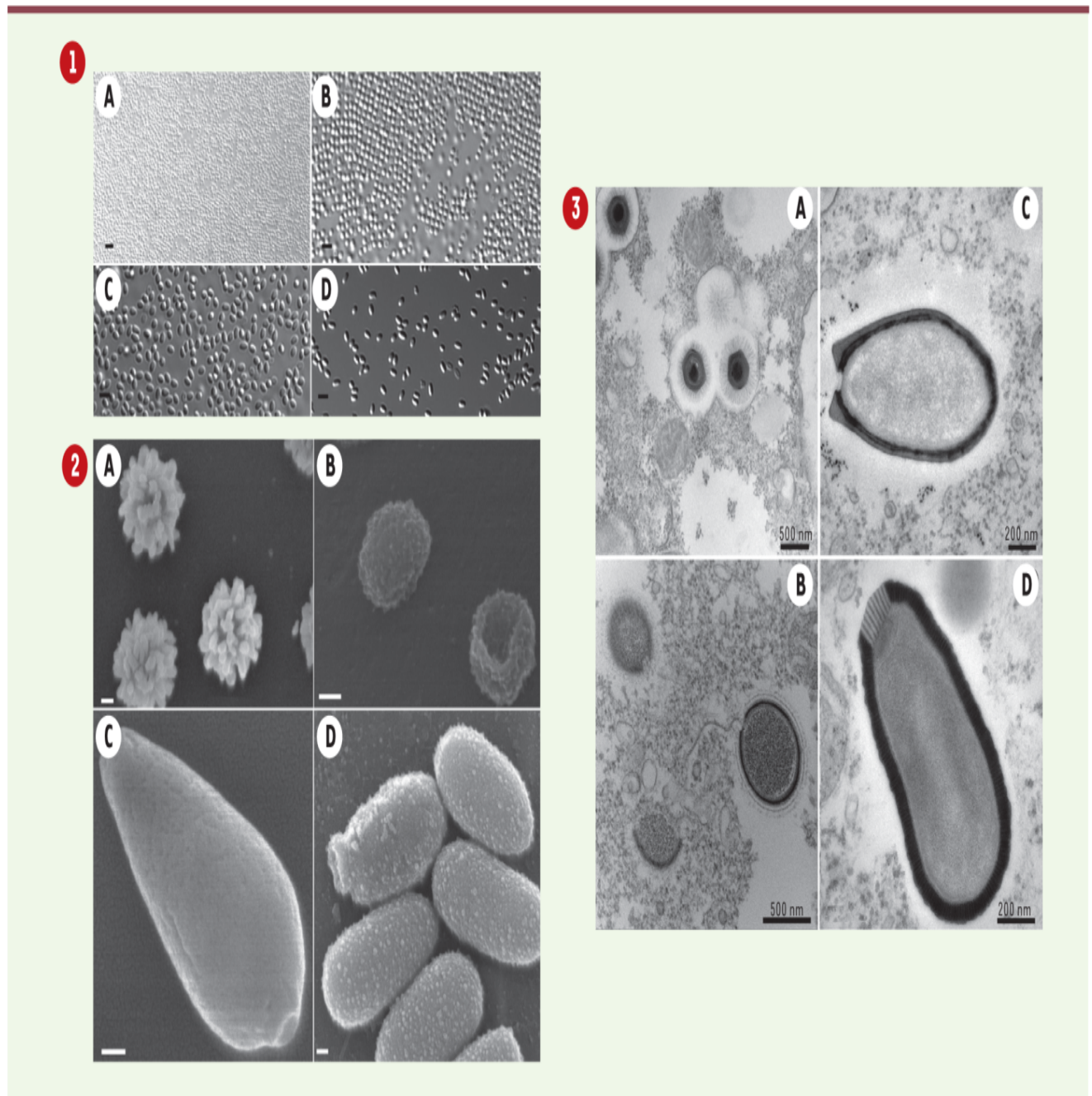


Figure 7 : Morphologie des particules A : Mimivirus, B : Mollivirus, C : Pandoravirus, D : Pithovirus [2].

1. Vues en microscopie optique (x63, Nomarski). La barre d'échelle mesure 2 μm .

2. Vues en microscopie électronique à balayage. La barre d'échelle mesure 100 nm.

3. Vues en coupe fine par microscopie électronique à transmission.

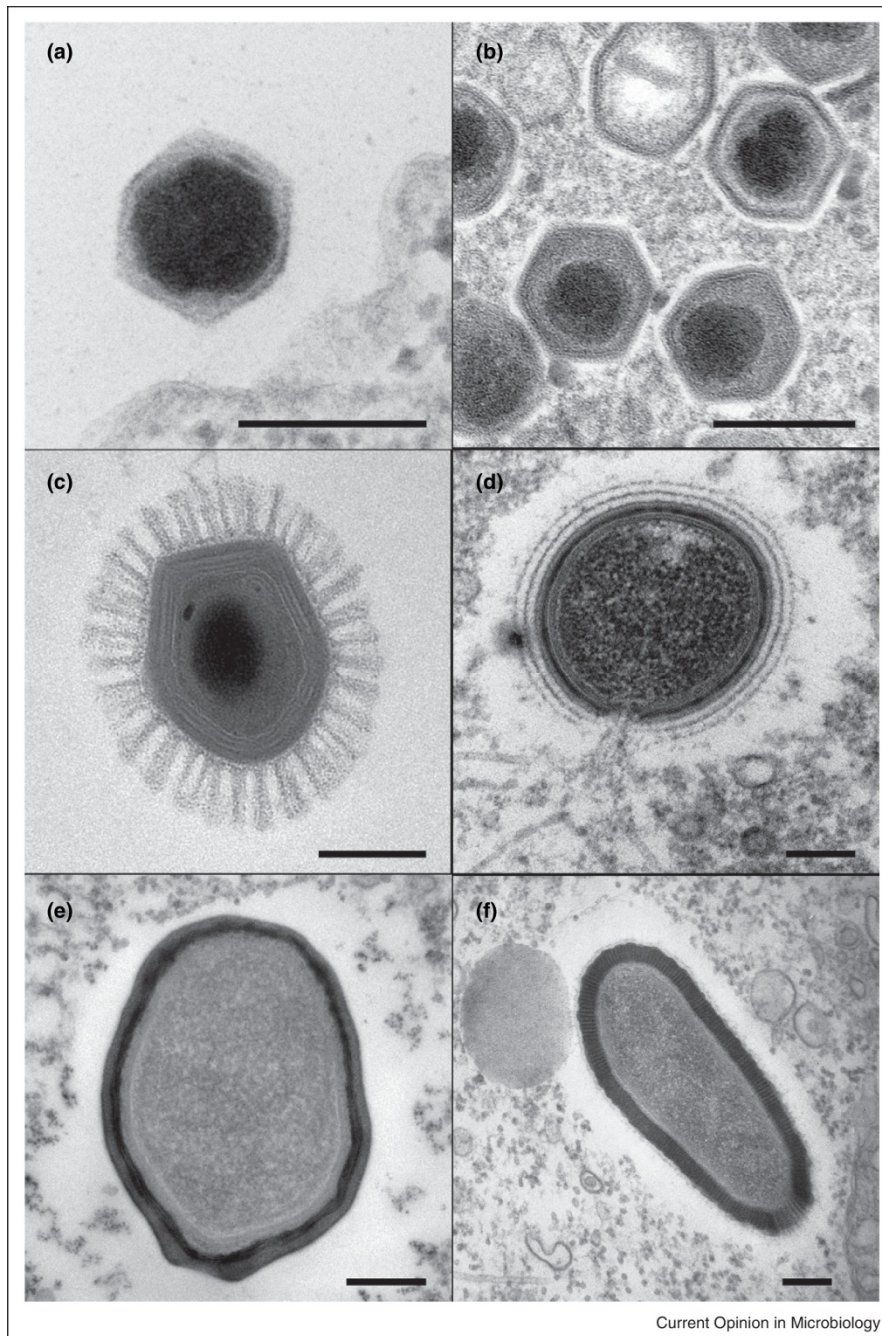


Figure 8 : Micrographies électroniques de : **a**) Virus de Port-Miou (un marseillevirus encore à classer), **b**) faustovirus, **c**) Megavirus chilensis, **d**) Mollivirus sibericum, **e**) Pandoravirus salinus, **f**) Pithovirus sibericum [40].

Toutes les barres d'échelle sont 200 nm.

2-Famille des Mimiviridae:

- La famille des Mimiviridae (ou des Megaviridae, tels qu'ils sont quelquefois dénommés, en référence à leur génome de plus d'une mégabase) s'est progressivement dessinée à partir de l'exploration systématique de multiples environnements, afin de cerner ces propriétés et ces contours [2].

- Tous les virophages caractérisés ont été trouvés exclusivement en association avec des virus de la famille des Mimiviridae [2,12,14,40].

- Le virus prototype de cette famille est le mimivirus (APM) qui présente le centre d'intérêt et qui est le mieux étudié des virus géants des amibes. L'acronyme mimivirus (pour imiter le microbe) reflète la ressemblance avec les bactéries sur la coloration de Gram [3,4,18,31,33].

- Après la découverte d'APM, plusieurs virus de type mimivirus ont été découverts dans différentes parties du monde, élargissant ainsi la famille des Mimiviridae et en particulier le genre Mimivirus [5].

- La famille des *Mimiviridae* comprend actuellement plus de 40 virus et elle est composée de deux groupes [22,33,40] :

⇒ Le premier groupe comprend des virus de type *Mimivirus* qui infectent les amibes (Groupe I).

⇒ Tandis que le second groupe est composé uniquement du virus de la *Cafeteria roenbergensis*, un mimivirus apparenté éloigné, qui infecte un bi-flagellé hétérotrophe marin.

✓ Les virus du groupe I sont structurellement similaires mais ils ont des différences génétiques qui définissent trois lignées distinctes [2,3,5,22,40] :

- ✓ La lignée A dirigée par Mimivirus,
- ✓ La lignée B dirigée par Moumouvirus,
- ✓ La lignée C dirigée par Megavirus chiliensis.

- Il existe d'autres virus apparentés éloignés de mimivirus infectant des organismes marins, y compris des protistes phagocytaires et des microalgues, qui ont été identifiés et qui englobent en plus du virus de la Cafeteria roenbergensis, les phycodnavirus du lac Organique, les virus de Phaeocystis globosa, le virus Phaeocystis pouchetii, le virus de Chrysochromulina ericina et le virus de Pyramimonas orientalis [2,3,36].

2-1 Principales caractéristiques des Mimiviridae :

- Tous les membres de la famille partagent la même structure caractéristique de leur virion [2]:

✓ Une couche externe constituée de fibres entourant une capsidie protéique pseudo-icosaédrique d'environ 0,5 µm de diamètre contenant elle-même deux membranes lipidiques entourant le noyau.

✓ Un génome d'ADN linéaire riche en adénine-thymine (AT > 70 %) avec des tailles allant jusqu'à 1,26 million de paires de bases codant jusqu'à 1 120 protéines.

- Les principales caractéristiques des Mimiviridae comprennent souvent [3,31] :

✓ Un virophage associé.

✓ Une amino acyl ARNt synthétase (une enzyme typiquement trouvée dans les organismes cellulaires).

✓ Une protéine MutS de réparation de mésappariement d'ADN, typiquement trouvés dans les organismes cellulaires, elle fait partie d'une série de gènes codant pour leur propre appareil de réparation de l'ADN pour améliorer la précision de la réplication du génome.

2-2 Description de l'APM :

Le Mimivirus représente la première violation du critère historique de la « bougie de Chamberland » qui a mené à la découverte du premier virus en **1898** et s'applique à tous les virus [2].

⇒ **Morphologie** [3-5,29,43,44] :

Les Particules d'APMV sont caractérisées par une grande capsidie icosaédrique avec un diamètre qui peut arriver jusqu'à 750 nm, ce qui est bien au-dessus de la résolution d'un simple microscope optique. En plus, des caractéristiques structurales remarquables sont présentes (Figure 9) :

✓ Une capsidie, qui est formée de plusieurs couches de protéines et une membrane lipidique entourant un noyau protéique interne au niveau d'un compartiment central, également elle présente une projection en forme d'étoile appelée «stargate» à partir de laquelle le génome viral se libère dans le cytoplasme de l'hôte et qui représente une caractéristique unique des mimivirus.

✓ Le compartiment central contient l'ADN viral, les ARNm et les protéines. Parmi les protéines pré-emballées on trouve 12 enzymes impliquées dans la transcription, cinq dans la réparation de l'ADN, deux dans la modification de l'ARN et cinq dans la modification des protéines.

✓ Une couche dense de fibres glycoprotéiques d'environ 125 nm de long recouvre la surface virale entière à l'exception du stargate et qui est importante pour la fixation virale à différents organismes.

⇒ **Génome** [3-5, 30, 33, 43-45] :

Le séquençage du génome a révélé un ADN linéaire double brin caractérisé par une teneur élevée en A + T (de 72 à 75%) et contenant un répertoire complexe de 1,2 Mbp et 979 gènes putatifs dont 42 sont des gènes communs avec d'autres NCLDV.

- Les ORFans (les gènes paralogues qui codent pour des protéines de fonction inconnue) représentent environ 50% des gènes et environ 40% du protéome de l'APMV, ce qui entraîne un nombre élevé de facteurs avec des fonctions inconnues qui pourraient agir pendant la réplication virale et la morphogénèse.

- Certains gènes n'avaient jamais été identifiés auparavant dans les virus et codent pour des protéines uniques comme ceux impliqués dans la réparation de l'ADN, le repliement des protéines, la synthèse des nucléotides, le métabolisme des acides aminés, la modification des protéines et les métabolismes lipidiques ou polysaccharidiques, ce qui suggère une autonomie relative de leur cellule hôte pour la transcription et même la traduction.

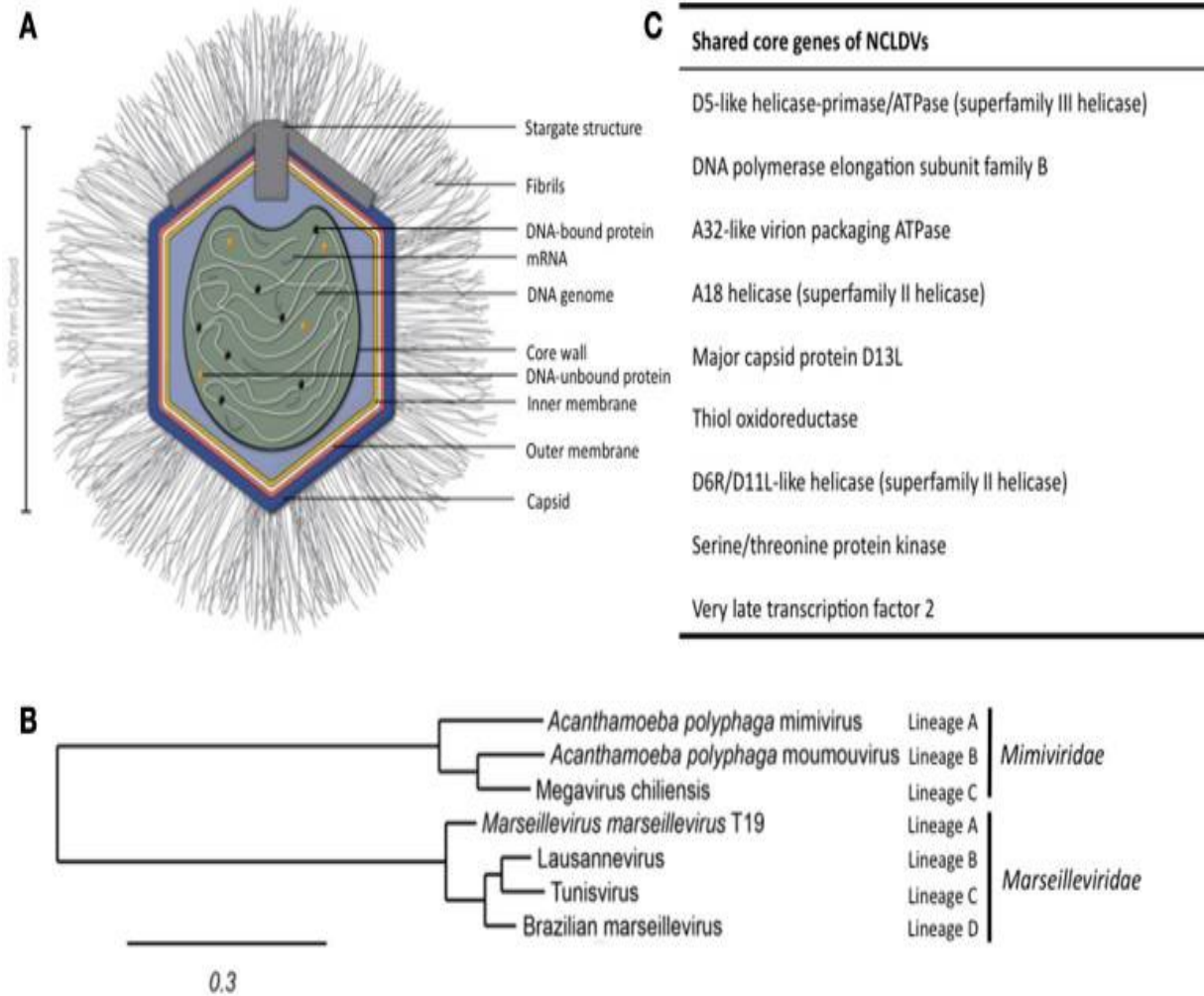


Figure 9 :Structure de l'APMV, les gènes de base et la relation des virus géants[4].

2-3 Description du CroV :

- Le virus de la *Cafeteria roenbergensis* (CroV), le seul membre du genre *Cafeteriavirus*, est un virus géant à ADN double brin qui infecte le nanoflagellé hétérotrophe marin unicellulaire *Cafeteria roenbergensis*. Il s'agit du premier virus géant infectant le zooplancton [27, 46].

- Le virion mature de CroV est caractérisé par une capsidique protéique icosaédrique de 300 nm de diamètre, une membrane lipidique sous-jacente et un noyau interne qui contient le génome[46].

- Le génome de CroV est d'environ 730 paires de kilobases (kbp), code pour 544 protéines et présente une teneur élevée en A + T (76,7%) [46].

- Les fonctions prédites pourraient être attribuées à 36% des protéines du virion, qui comprennent des protéines structurales ainsi que des enzymes pour la transcription, la réparation de l'ADN , les réactions redox et la modification des protéines [46].

- Malgré son petit génome, le virus de la CroV partage une grande proportion des meilleures protéines orthologues avec Mimivirus, environ 36 protéines du virion CroV ont déjà été trouvées dans le virion d' *Acanthamoeba polyphaga mimivirus* [10,46].

Tableau III : Vue d'ensemble de la famille de Mimiviridae et des infections à virophage expérimentales [3,4,24].

Genre	Groupe	Lignée	Nom	Lieu de découverte	Taille		Nbre ORF	G+C%	Virophage
					Virion(nm)	Génome(kbp)			
Mimivirus	I	A	A. polyphaga mimivirus	Bradford, Angleterre	750	1,182	979	28	Sputnik
			A. polyphaga mamavirus	Paris, France	750	1,192	1023	28	Sputnik
			Hirudovirus	Tunisie	520	1,155	992	28	-
			Niemeyer virus	Belo Horizonte, Brésil	620	1,299	1003	28	-
			Samba virus	Negro River, Brésil	570	1,181	971	28	Rio Negro
			Amazonian virus	Negro River, Brésil	-	1,180	979	27	-
			Kroon virus	Lagoa Santa, Brésil	-	1,222	944	27	-
			Oyster virus	Florianópolis, Brésil	-	1,200	948	27	-
			Pointe-Rouge 1 virus	Marseille, France	390	1,151	-	-	Sputnik
			Longchamps virus	-	450	1,104	-	-	Sputnik
			Fauteuil virus	-	600	1,181	-	-	Sputnik
			Terra2 virus	Marseille, France	370	1,167	890	28	Sputnik
			Pointe-Rouge 2 virus	Marseille, France	500	1,163	-	-	Sputnik
			Lactour virus	-	450	1,181	-	-	Sputnik
			Lentille virus	Marseille, France	500	1,193	807	-	Sputnik
			Shirakomae virus	Nagano, Japan	-	1,183	996	-	-
			Kasaii virus	Tokyo, Japan	-	1,183	996	-	-
			Bombay virus	Mumbai, Inde	435	1,182	898	28	-
			B	A. polyphaga moumouvirus	Sud-est France	420	1,021	930	-
		Monve virus		-	390	1,015	-	-	Sputnik
		Saudi moumouvirus		Jeddah, Arabie saoudite	500	1,046	868	26	-
		Goulette virus		-	-	1,017	979	-	-

Genre	Groupe	Lignée	Nom	Lieu de découverte	Taille		Nbre ORF	G+C%	Virophage
					Virion(nm)	Génome(kbp)			
Mimivirus	I	C	Megavirus chilensis	Las Cruces, Chile	700	1,259	1120	25	-
			LBA111 virus	Tunisie	550	1,231	1183	-	-
			Courdo 11 virus	Saint-Raphael, France	450	1,246	1166	-	Sputnik
			Courdo 7 virus	France	400	1,000	-	-	Sputnik
			Terra1 virus	Marseille, France	420	1,234	1055	25	Sputnik
			Shan virus	Marseille, France	640	1,259	-	-	-
			Courdo5 virus		400	0,922	-	-	Sputnik
			Powai Lake megavirus	Mumbai, India	425	1,209	996	25	-
			Bus virus	-	400	1,229	-	-	Sputnik
			Avenue 9 virus	-	-	1,214	-	-	-
			Montpellier 3 virus	Montpellier, France	370	1,243	-	-	Sputnik
			Mont1 virus	Tunisie	500	-	-	-	Zamilon
Cafeteria-virus	II	-	Cro V	Coastal waters near the USA, 2010 Texas	300	730	-	23.3	Mavirus

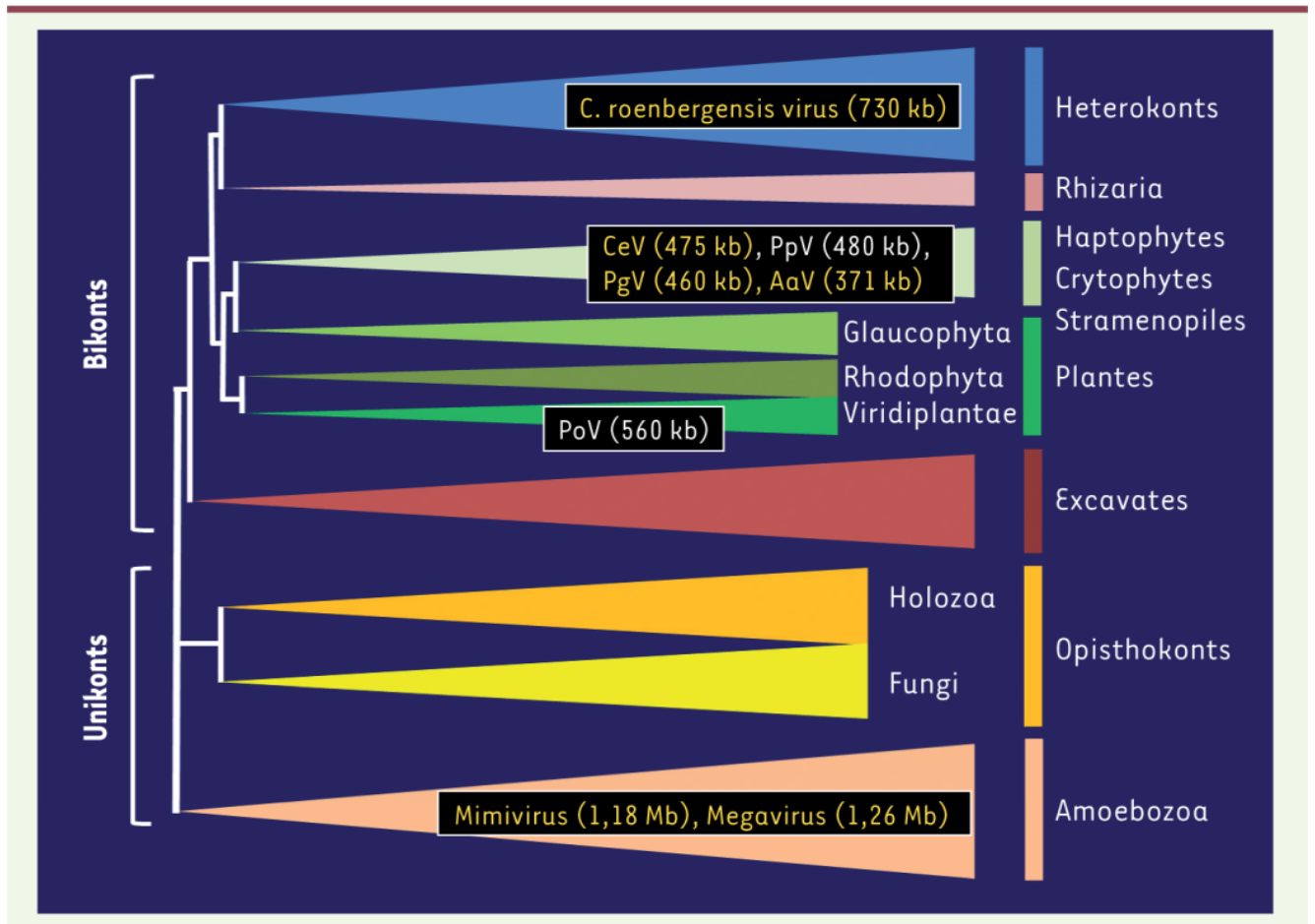


Figure 10 : Diversité des hôtes eucaryotes connus pour être infectés par des Mimiviridae.

Les noms des virus dont les génomes sont entièrement séquencés sont écrits en jaune, les génomes partiels en blanc [2].

3-Virophages :

- Les virophages sont des petits virus d'environ 35 à 74 nm de diamètre, non enveloppés avec une capsidie icosaédrique et un génome d'ADN double-brin de 17-30 kpb codant pour 16 à 34 protéines putatives. Environ la moitié des protéines codées sont des ORFans et certaines sont conservées dans la plupart des virophages et peuvent jouer un rôle crucial dans la réplication virale [5,9,13,16,23,28,47].

- Ils sont surnommés «virophages» par analogie avec le terme bactériophage car ils co-infectent des cellules eucaryotes aux côtés de virus géants (Mimiviridae) et détournent la machinerie de réplication virales plutôt que la machinerie de réplication native de la cellule hôte [1,8,9,13,23,47].

- Les virophages ont été découverts il y a moins de dix ans mais se révèlent progressivement très diversifiés et largement distribués [9,16].

- À ce jour, seulement cinq virophages ont été isolés et séquencés : Sputnik, Sputnik2, Sputnik3, Zamilon et Mavirus, ainsi qu'un élément de type virophage : PgVV [9,48].

En revanche, la métagénomique a contribué à la découverte de 57génomés complets et partiels des virophages [9,16].

Cette augmentation de 10 fois a permis une approche de classification qui est basée sur le génome ainsi que des conclusions comparatives qui réaffirme la position unique des virophages dans l'évolution , en plus d'un débat sur la classification des virophages comme des virus satellites[9, 16].

- Il y a des caractéristiques similaires entre les familles proposées de virophages avec certaines différences qui concernent essentiellement la taille, le répertoire génétique et le virus géants associé [1,3,8,14,16].

3-1 Virophages isolés

Ce sont des virophages qui ont été isolés avec leur hôte viral géant en utilisant une co-culture sur des cellules eucaryotes co-infectées allant de l'amibe *Acanthamoeba polyphaga* à la micro flagellée *Cafeteria roenbergensis* [9,16].

3-1-1 Isolats de Spoutnik : Sputnik, Sputnik2 et Suptnik3 :

- La structure de ces virophages a été résolue, montrant que ce sont des virus d'environ 70 nm de diamètre non enveloppés avec une capsidie icosaédrique, des fibres de 5,5 nm de long et un génome d'ADN circulaire double brin de teneur élevée en A + T, possédant 20-21 cadres de lecture ouverts (ORF) et codant pour plusieurs facteurs impliqués dans la réplication de l'ADN [4,16,26-28,47].

-Ces virophages partagent plus de 99% d'identité nucléotidique et ont un large spectre d'hôtes car ils peuvent se répliquer avec les 3 groupes de la famille des *Mimiviridae* infectant les amibes[21,22].

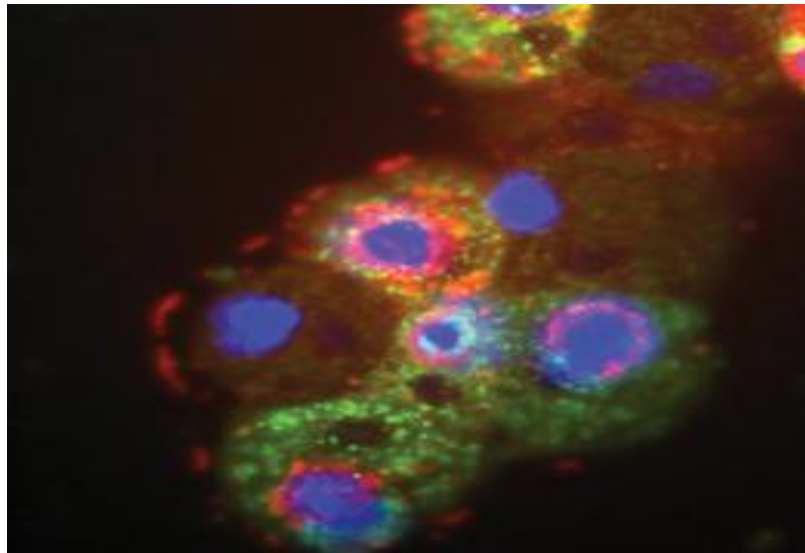


Figure 11 : Particules du mamavirus géant (rouge) et virophages Sputnik (vert) [7] .

⇒ La capsid de sputnik:

Des études structurales tridimensionnelles ont été réalisées sur les virophages de Spoutnik en utilisant la microscopie cryo-électronique (cryoEM) à une résolution de 3,5 Å, ils ont montré que [16, 27, 49]:

- ✓ La capsid de sputnik est construite à partir de 260 capsomères pseudohexamériques de la protéine de capsid majeure (MCP, ORF 20) et 12 capsomères pentamériques de la protéine de capsid mineure (mCP, ORF19).
- ✓ Les capsomères ont une structure trimérique.
- ✓ La MCP est organisée en un réseau de surface hexagonal caractérisé par un nombre de triangulation $T = 27$.
- ✓ Les capsomères pentamériques ont des cavités centrales qui peuvent servir à l'entrée ou à la sortie de l'ADN, comme dans les bactériophages.
- ✓ Une bicouche lipidique de 4 nm d'épaisseur est sous l'enveloppe de la capsid.

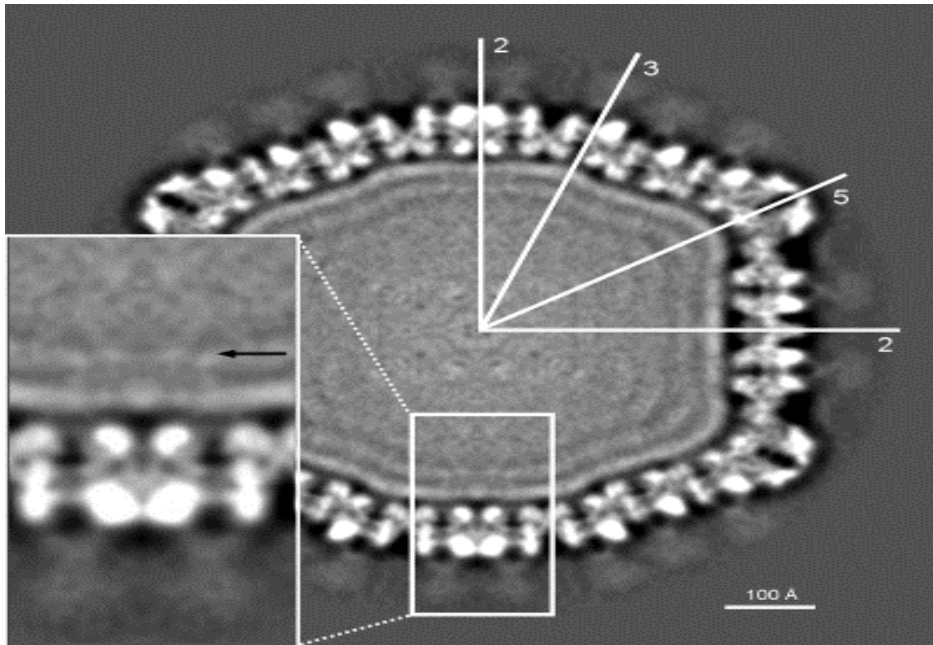


Figure 12 : Coupe transversale à travers la carte cryoEM de sputnik[49].

L'orientation des axes icosaédriques (2, 3 et 5 fois) est représentée par des lignes blanches.

Avec la bicouche lipidique probable sous la capside et les fibres de type «champignon» sur les capsomères trimériques.

Dans la vue agrandie, une flèche noire pointe vers les densités de protéines transmembranaires possibles.

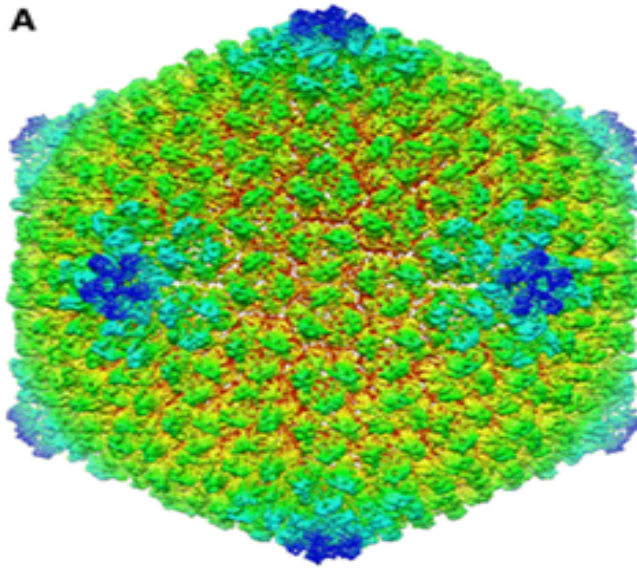


Figure 13 : Reconstruction Cryo-EM du virion Sputnik [27].

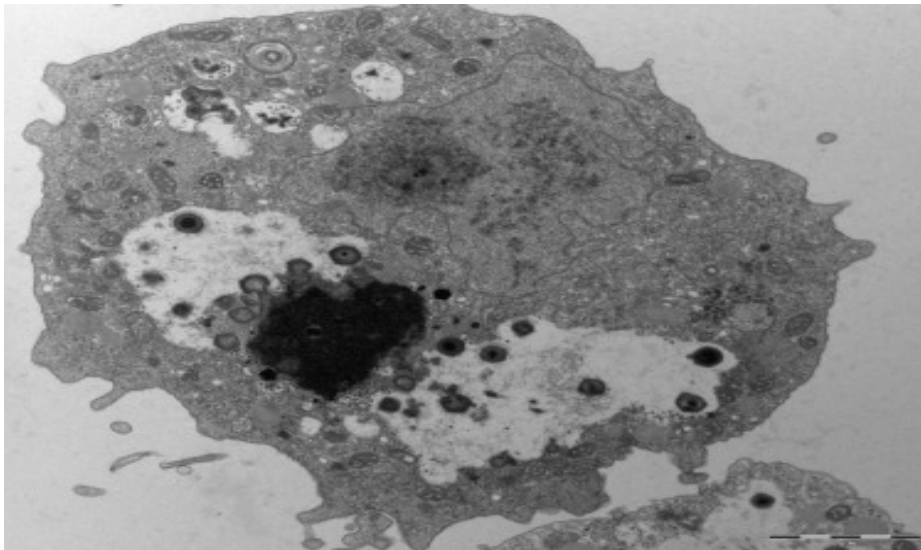


Figure 14 : Infection de l' amibe *Acanthamoeba castellanii* avec à la fois le virus géant mamavirus et le virophage Sputnik 1, après 16 h d'infection [17].

3-1-2 Mavirus :

- Le mavirus possède Une capsidie icosaédrique de diamètre ≈ 75 nm et un génome circulaire d'ADNdb de teneur élevée en A + T codant pour 20 ORF [16,27,47].

- Le mavirus dépend pour sa propagation du virus de la Cafeteria roenbergensis (CroV)[27].

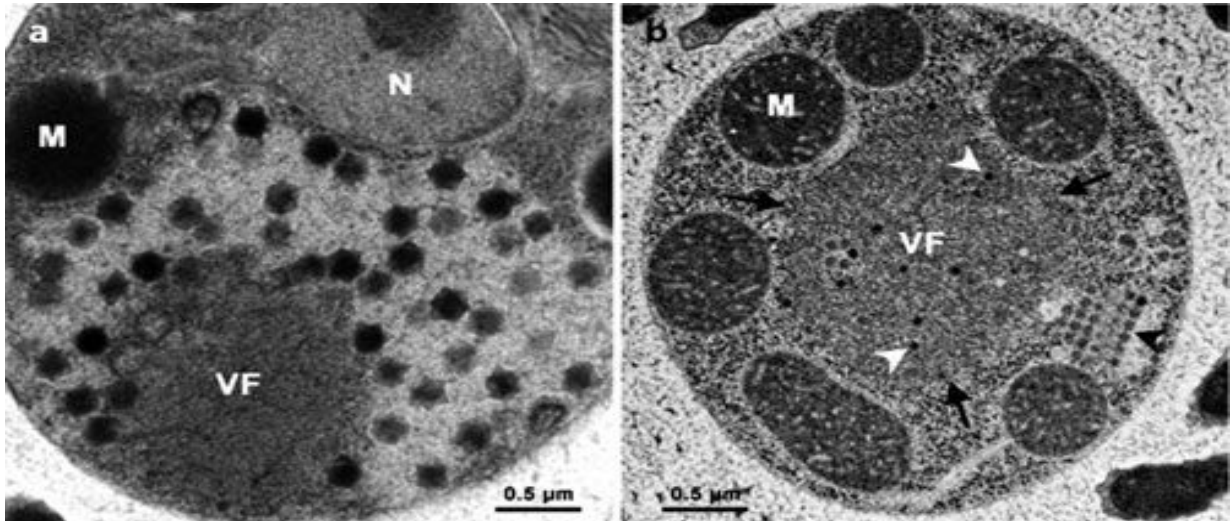


Figure 15 : Organismes du virus de la *cafétéria roenbergensis* «sains» et «malades» [50].

a | Micrographie électronique à transmission d'une usine de virion (CroV) du virus de la Cafeteria roenbergensis (VV) sans Mavirus, produisant des particules de CroV à l'intérieur d'une cellule de C. roenbergensis. Le noyau cellulaire (N) et une mitochondrie (M) sont visibles.

b | L'usine CroV représentée ici (indiquée par des flèches) est infectée par le virus Mavirus. Aucune particule de CroV n'est visible; à la place, des particules de Mavirus sont présentes à l'intérieur de l'usine (pointes de flèches blanches) et dans un réseau cristallin adjacent (pointe de flèche noire).

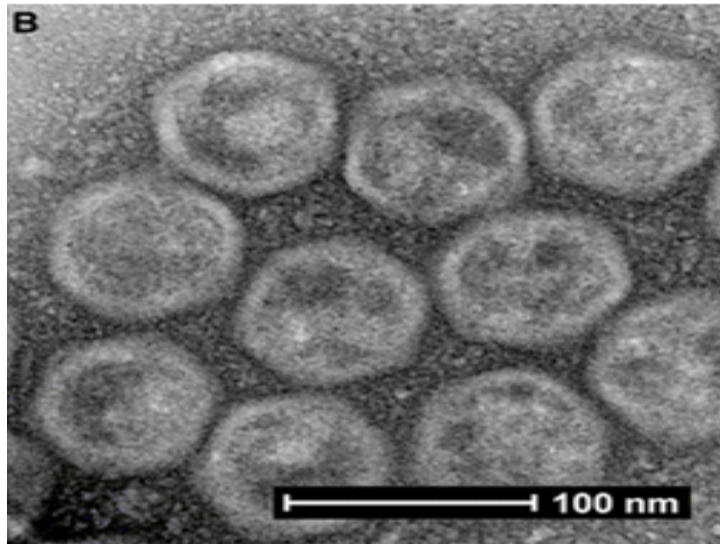


Figure 16 : Micrographie au microscope électronique à coloration négative des particules de mavirus [27].

3-1-3 Zamilon :

- Le virophage de zamilon se présente comme des particules sphériques, avec un diamètre de 50 à 60 nm (semblables aux particules de Sputnik et de Mavirus) et un génome circulaire d'ADNdb de teneur élevée en A + T et codant pour 20 ORF allant de 222 pb à 2337 pb de longueur [4,16,22].

- Zamilon est le premier virophage isolé avec un membre du groupe de *Mimiviridae C* et ne peut infecter que les lignées B et C [4,41].

- Il présente 76% d'identité de séquence du génome avec sputnik[4,21,41].

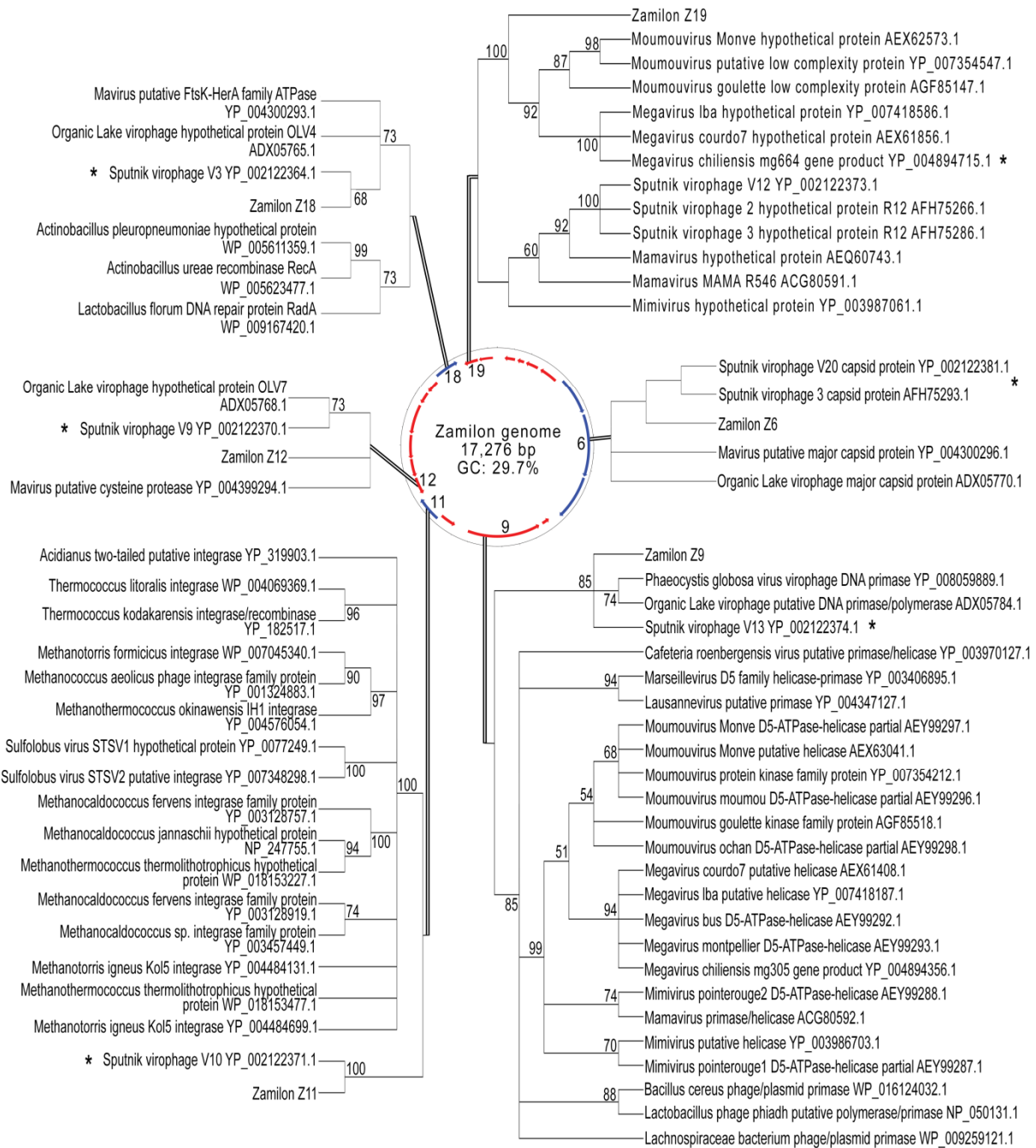


Figure 17 : Le génome de Zamilon, avec des séquences codantes prédites sur le brin avant (bleu) et le brin inverse (rouge) [22].

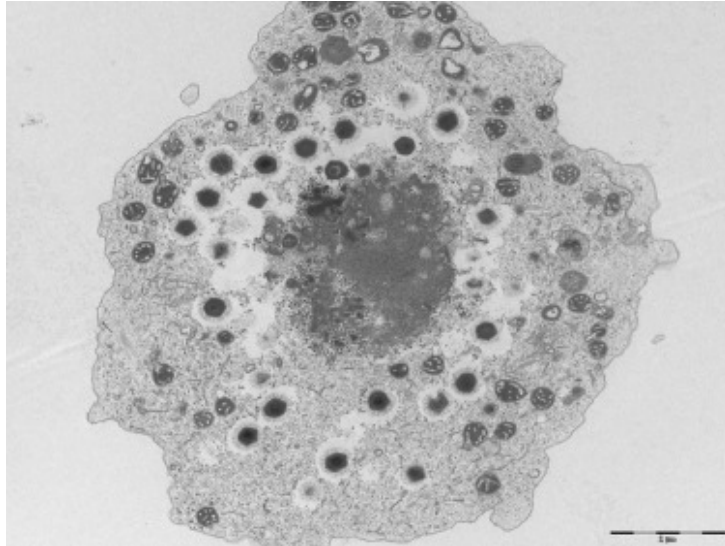


Figure 18 : Infection d'*Acanthamoeba polyphaga* avec à la fois le virus géant Mont1 et le virophage Zamilon, après 16 h d'infection [17].

3-2 Métagénomique et détection de la génomique

Une douzaine de virophages ont été isolés à partir des analyses métagénomiques.

Ces virophages ne sont connus que par leurs génomes, les hôtes exacts ou les virus associés restent à déterminer mais il est suggéré qu'ils sont associés à des virus géants et qu'ils infectent le phytoplancton marin, les algues ou les protistes [4,15,16,23,28].

3-2-1 Virophage Organic Lake : OLV.

- OLV présente le premier virophage découvert en utilisant des méthodes indépendantes de la culture, en 2011 à partir d'un lac méromictique hypersalin en Antarctique [15,23].

- OLV a un génome d'ADNdb circulaire de 26 421 bp qui code pour 24 protéines qui peuvent avoir 27% à 42% d'identité des protéines Sputnik [16].

3-2-2 Virophage de *Phaeocystis globosa* : PgVV :

-Ce virophage a été découvert en 2013 par analyse des métagénomés générés dans les eaux côtières néerlandaises atlantique de sud nord et mer du nord [16].

Lors de l'assemblage du troisième plus grand génome du virus marin *Phaeocystis globosa* (un mimivirus apparenté) à l'aide de données métagénomiques, une séquence ressemblant à un virophage (PgVV) a été obtenue. Bien qu'aucune particule de virophage n'a été observée, Il a été suggéré que cet élément se réplique comme un provirophage intégré dans le génome de son virus hôte ou comme un plasmide linéaire [9,16,41].

- Les caractéristiques génomiques de PgVV sont uniques, 16 ORF prédits ont été trouvés dans son génome mais la plupart d'entre eux n'avaient pas d'appariements significatifs dans les bases de données [16, 41].

- PgV-16 T présente un mimivirus apparenté de façon lointaine connu pour réguler la population des micro - algues *Phaeocystis globosa* (Haptophyta, Bikonta), avec son génome de 459 kb codant pour 434 protéines, le PgV-16T est le virus le plus complexe connu pour infecter un organisme photosynthétique[10].

3-2-3 Ace Lake Mavirus (ALM):

- En 2013, une séquence génomique presque complète d'un virophage, nommé Ace Lake mavirus a été récupérée d'un échantillon d'Ace Lake en Antarctique[15,16].

- Le génome d'ALM présente une longueur 17 767 pb, une teneur en G + C de 26,7% et code 22 ORF parmi lesquels 14 sont homologues aux ORF de mavirus [16].

3-2-4 Virophages de Yellowstone Lake (YSLV) [15,16,23] :

- En 2013 et 2015, sept séquences génomiques complètes de virophage Yellowstone Lake (YSLV1-YSLV7) ont été obtenues à partir des métagénomés de Yellowstone Lake. Ceci suggère une diversité substantielle de virus géants et d'hôtes eucaryotes dans cet environnement. Ces génomes avaient une taille comprise entre 22 et 29 kbp.

3-2-5 Virophages hybrides :

Les analyses phylogénétiques ont permis la découverte d'une nouvelle famille de virophages dans le métagénome du rumen de mouton « les génomes des virophages du rumen » qui a reconstitué de façon inattendue un génome hybride virophage-polinton [16]

3-2-6 Zamilon 2 :

- Il a été décrit en 2015, par assemblage du génome partiel d'un virophage étroitement apparenté à Zamilon à partir d'un métagénome de bioréacteur non aéré en Amérique du Nord [16].

- Le génome a une taille de 6716 paires de bases et comprend des homologues partiels ou complets pour 15 cadres de lecture ouverts (ORF) prédits par Zamilon [51].

3-2-7 Séquences de génomes de virophages intégrées dans le génome de Bigelowiella natans :

- En 2015, des génomes virophages intégrés dans le génome nucléaire de l'algue unicellulaire *Bigelowiella natans* ont été décrits et hautement transcrits. Dans le même génome, des séquences de membres de *Megavirales* et des éléments répétés qui correspondaient à des transpovirons ont été observés. Sur la base de ces résultats, il a été suggéré que le génome de ces chlorarachniophytes peut enregistrer des empreintes génétiques de virophages pour les utiliser comme une arme moléculaire contre les virus géants, conférant une sorte d'immunité.[16]

3-2-8 Virophage de Dishui Lake (DSL V1) :

- Un nouveau groupe de virophages a été découvert en 2016 à partir du lac Dishui, un lac artificiel d'eau douce à Shanghai, en Chine. Une séquence génomique complète de ce virophage, appelé virophage de Dishui Lake (DSL V1), a été obtenue [16].

- Son assemblage a généré un génome circulaire d'ADNdb de 28 788 pb, avec une teneur en G + C de 43,2%, qui abrite 28 ORF[16].

3-2-9 Virophage de Qinghai Lake (QLV) [16, 21] :

- En 2016, un autre virophage a été décrit à partir d'un métagénome d'une communauté microbienne planctonique du lac Qinghai, un lac de montagne tibétain. Une séquence génomique complète de ce virophage, a été obtenue, qui contient 23 379 pb, avec une teneur de 33,2% en G + C et code 25 ORF.

- QLV partage entre sept et 11 gènes homologues avec YSLVs et OLV. Onze ORF n'ont pas été trouvés dans d'autres virophages, étant donc spécifiques au QLV.

3-2-10 Séquences codantes pour la capsid de virophage trouvées dans les métagénomés :

De nombreux homologues de capsides virophages ont été détectés dans différents ensembles de données métagénomiques provenant de communautés microbiennes échantillonnées dans des lacs, des rivières, des lacs antarctiques et des lagunes d'eau douce (Yellowstone, Lanier, Qinghai, Mendota, Trout, Erken, Vattern, Ekoln, Damariscotta, Spark, Amazone, Albuféra).[16]

Ils sont également détectés dans le métavirome des communautés distinctes de sols désertiques hyperarides de l'Antarctique, métagénome des boues activées, métagénome des sédiments d'eau douce, métagénome de l'intestin, métagénome marin et métagénome des eaux usées, témoignant de la présence répandue de virophages dans la biosphère. Pris ensemble, il existe une diversité croissante de virophages.[16]

3-3 Les Gènes conservés :

- Un certains nombres de gènes sont conservés dans le génome de la plupart des virophages (figure 19), Ces gènes codent [13,16,27,28] :

- ✓ Des protéines de capsides majeures et mineures (MCP, mCP).
- ✓ Une ADN primase / hélicase / polymérase.
- ✓ Une cystéine protéase.
- ✓ La protéine du domaine zinc-ruban (ZnR).

- ✓ Une ATPase d'encapsidation de l'ADN de la famille putative FtsK-HerA.
- De plus, dans plusieurs virophages, l'ensemble des gènes conservés code des intégrases de deux familles différentes [16] :
 - ✓ Une intégrase de la tyrosine putative retrouvée dans Sputnik
 - ✓ Une intégrase rétrovirale putative retrouvée dans l'ALM et le mavirus
- Remarquablement, l'analyse phylogénétique de l'intégrase rétrovirale du mavirus a indiqué qu'il est principalement lié aux homologues des éléments mobiles eucaryotes de la famille Maverick / polinton (MP)[14].

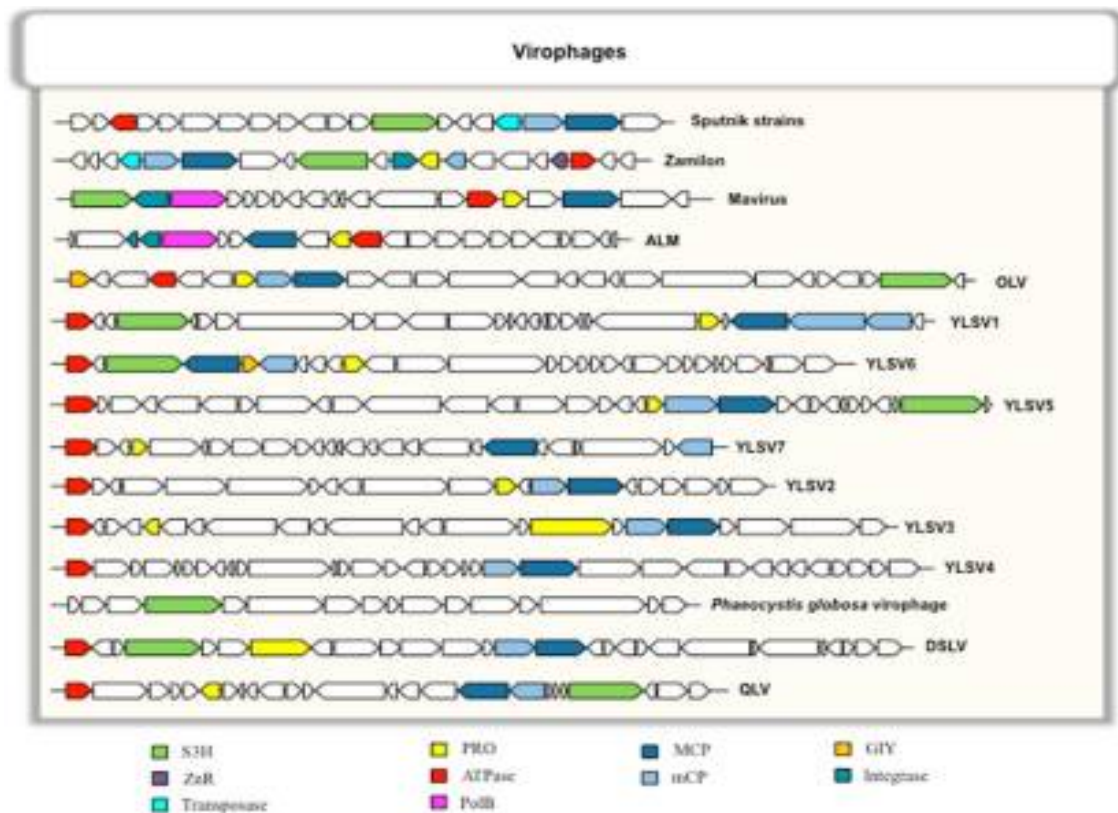


Figure 19 : Comparaison des architectures génétiques conservées dans les génomes des virophages [16].

3-4 Phylogénie des virophages :

- L'existence de gènes conservés suggère une origine monophylétique pour les virophages tandis que le complément génétique restant présente des phylogénies complexes suggérant un remplacement génique [14,16,27].

- Sur le plan taxonomique, cela a abouti à l'établissement d'une classification par le Comité international de taxonomie des virus (ICTV) en une seule famille, appelée *Lavidaviridae* qui comprend deux genres *Sputnikvirus* et *Mavirus* [9,16,27,28].

- Au niveau des espèces, le genre *Sputnikvirus* contient le virophage Spoutnik dépendant de l'APMV et le virophage Zamilon dépendant de l'APMV, tandis que le genre *Mavirus* ne contient que le virophage mavirus dépendant du virus *cafeteria roenbergensis* (CroV) [4].

- Les critères de démarcation pour l'appartenance à la famille proposée *Lavidaviridae* sont remplis [27] :

- 1- si le virus code au moins une partie des gènes morphogénétiques conservés dans les virophages.
- 2- si ce virus est dépendant ou associé à un virus géants.

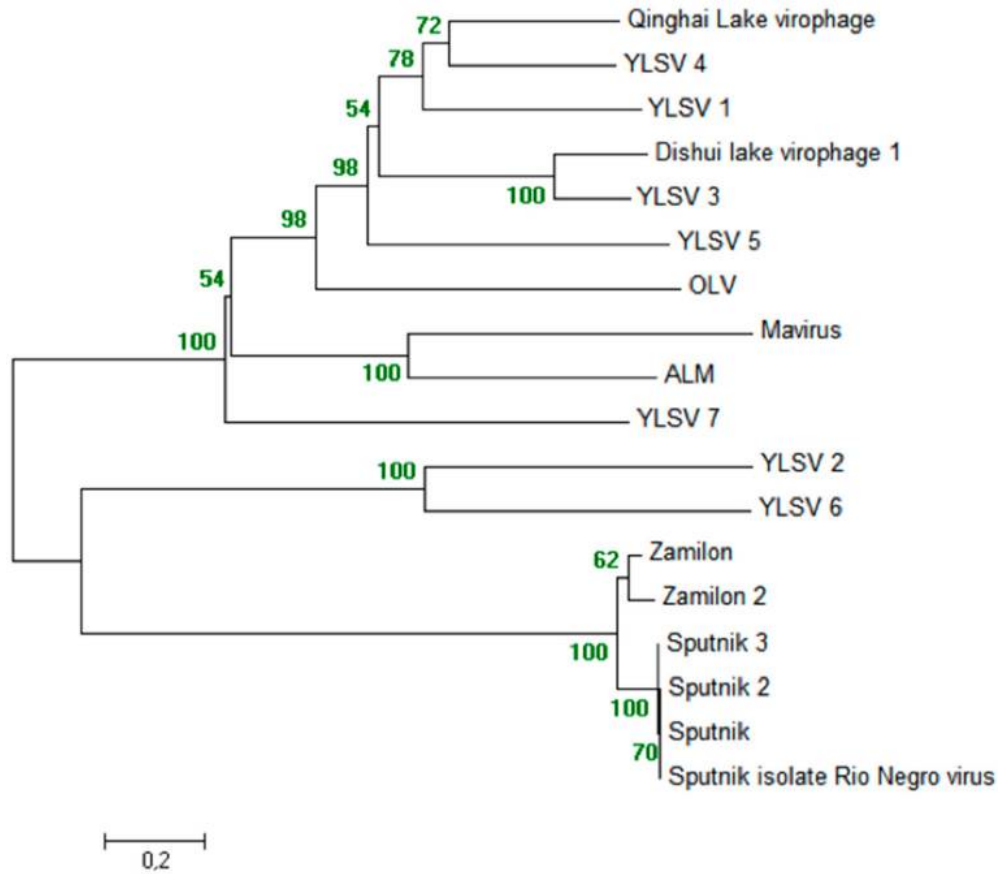


Figure 21 : Reconstruction phylogénique basée sur les protéines de capside des virophages [16].
Présentant le regroupement des virophages : le mavirus est regroupé avec ALM, DSLV1 avec YSLV3, YLSV2 avec YSLV6...

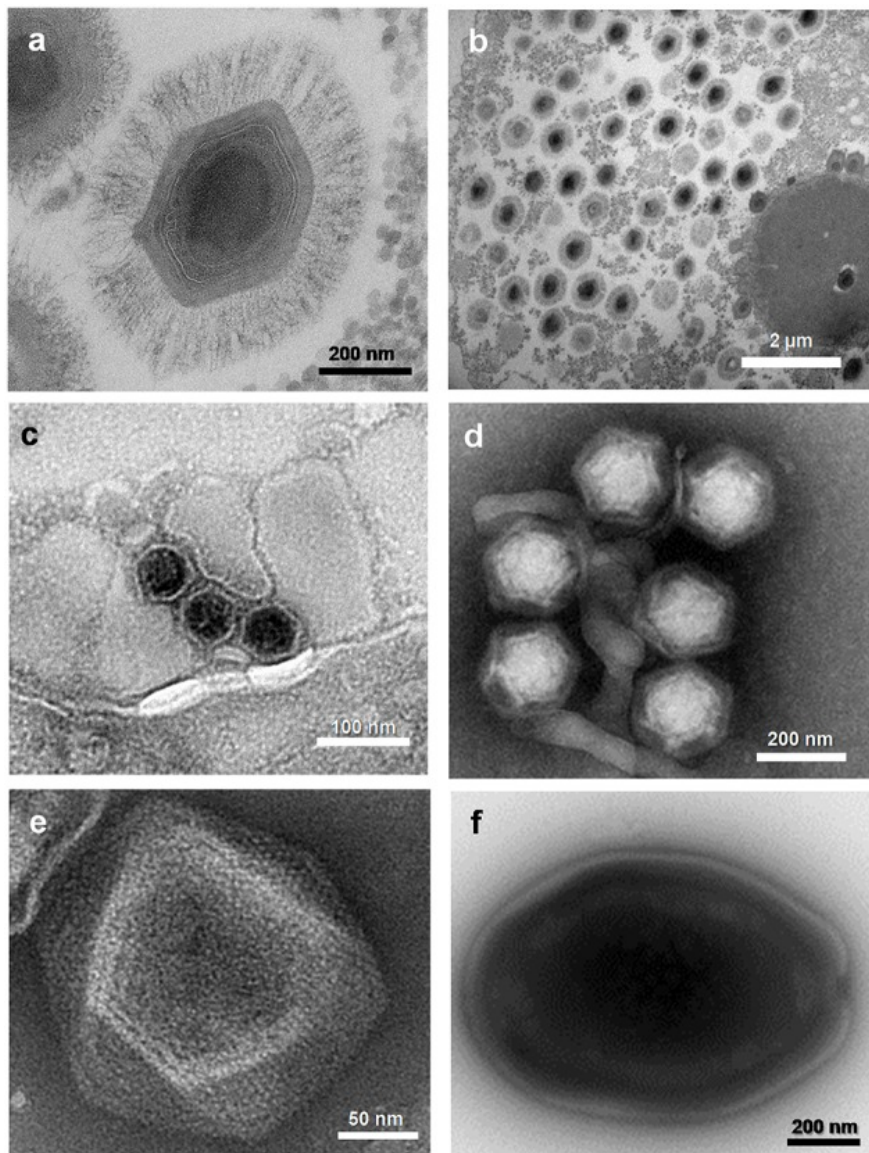


Figure 22 : Micrographies électroniques de : (A) Mimivirus; (B) Usine virale de Mimivirus dans *Acanthamoeba polyphaga* ; (C) Marseillevirus; (D)Virophages; (E) Faustovirus; (F) Pandoravirus sp [3].

Tableau IV : Les principaux caractéristiques des virophages identifiés jusqu'à maintenant [16, 28, 48] :

Virophages	Année de description	source	Localisation géographique	Virus géant associé	Hôte	Outil de Découverte	Taille du génome (kpb)	Nbre OR	G+C %
Sputnik	2008	Eau de tour de refroidissement	Paris, France	Mamavirus	Acanthamoeba polyphaga	Culture	18	21	27
Mavirus	2010	Eaux cotières	Texas, USA	Cafeteria roenbergensis virus	Cafeteria roenbergensis	Culture	19	20	30.3
OLV	2011	Lac Organique	Antarctica	Organic Lake phycodnavirus	-	Métagénomique	26	24	36.5
Sputnik 2	2012	Liquide de lentille	Marseille, France	Lentillevirus	Acanthamoeba polyphaga	Culture	18	20	27
Sputnik 3	2013	Sol	Marseille, France	Mamavirus	Acanthamoeba polyphaga	Culture	18	20	27
Phaeocystis globosa virophage	2013	Eau côtière hollandaise	Sud de la mer du nord	Phaeocystis globosa virus PgV-16T	Phaeocystis globosa	Genomique	20	16	35.8
YSLV1	2013	Lac Yellowstone	USA	-	-	Métagénomique	28	26	33.4
YSLV2	2013		USA	-	-	Métagénomique	23	21	33.6
YSLV3	2013		USA	-	-	Métagénomique	27	23	34.9
YSLV4	2013		USA	-	-	Métagénomique	28	34	37.2
ALM	2013	Lac Ace	Antarctica	-	-	Métagénomique	18	22	26.7
Zamilon	2014	Sol	Tunisia	Mont1 virus	Acanthamoeba polyphaga	Culture	17	20	29.7
YSLV5	2014	Lac Yellowstone	USA	-	-	Métagénomique	30	32	51.1
YSLV6	2014		USA	-	-	Métagénomique	25	29	26.8
YSLV7	2014		USA	-	-	Métagénomique	23	26	27.3
Zamilon 2	2015		Bioréacteur non aéré	USA	-	Acanthamoeba sp.	Métagénomique	6,7	15 partia
DSLVI1	2016	Lac Dishui	China	-	-	Métagénomique	29	28	43.2
QLV	2016	Lac Qinghai	China	-	-	Métagénomique	23	25	33.2



*Position des virus géants
et des virophages dans
le monde microbien*

Dans le monde scientifique, les classifications ont toujours été basées sur les outils disponibles à un moment donné et bien sûr cela s'applique aussi aux microbes. L'émergence de virus géants et de virophages pose la question sur leur positionnement dans le monde microbien [52].

1-Microbes :

- ✓ Le mot microbe est apparu dans la littérature après une communication de Louis Pasteur en **1878**, inspiré par la proposition du chirurgien Sedillot, pour définir ce qu'on ne pouvait voir qu'à travers le microscope optique, pour désigner les organismes microscopiques [17,52].
 - ⇒ En se basant sur cette définition, les virus ont été exclus des microbes [17].
- ✓ Plus tard, en **1925**, Chatton a divisé le monde microbien en deux parties: les eucaryotes qui ont un noyau et les procaryotes qui n'ont pas de noyau [52].
 - ⇒ Cette définition était purement morphologique et n'était donc pas compatible avec les définitions subséquentes basées sur l'analyse génomique [17].
- ✓ Par la suite, en **1977**, R. Woese a suggéré un système de classification basé sur le ribosome, qui a conduit à la création du concept des domaines. Par conséquent, trois domaines ont été identifiés: Bactéries, Archaea et Eucaryotes [17,52].
 - ⇒ Les virus ont été négligés de la classification des vivants car ils sont dépourvus de gènes ribosomiques qui sont devenus le marqueur moléculaire le plus fréquemment considéré pour construire un arbre de vie [3,52].
- ✓ La découverte de virus géants, qui ont été largement négligés (tout comme leurs propres virus) à cause de la définition classique des virus d'une part et de leurs aspects microbien d'une autre part, a conduit à la révision de la définition d'un microbe et la définition d'un virus et par conséquent de tenter de reclasser les virus [17].

2-Virus géants :

2-1 Virus géants et monde des vivants :

- Les virus géants ont été incorporés dans le monde des vivant grâce à [7,19] :

- Leurs caractéristiques "type cellulaires" d'une part.
- La possibilité d'être la proie d'un autre virus (virophage) d'une autre part.

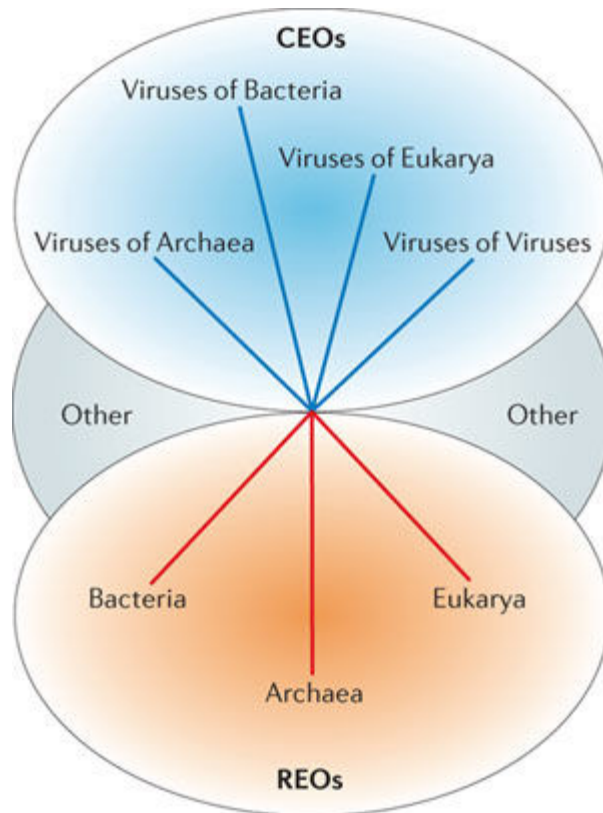
⇒ "Il ne fait aucun doute que c'est un organisme vivant. Le fait qu'il peut tomber malade le rend plus vivant." explique Jean-Michel Claverie, virologue aux laboratoires du CNRS UPR à Marseille, faisant partie de l'agence française de recherche fondamentale [7].

- Par conséquent, il a été suggéré d'incorporer les virus dans l'arbre de vie et d'adopter une classification génomique qui différencie [4,17,47,52] :

✓ Les organismes codant pour le ribosome représentés par les eucaryotes, les bactéries et les archées.

✓ Les organismes codant pour la capsid représentés par les virus existants, les virophages et les virus satellite traditionnels à ARN.

✓ La catégorie «autre», également appelée «réplicons orphelins», représentés par les éléments génétiques mobiles tels que les plasmides, les transposons et les acides nucléiques satellites.



Nature Reviews | Microbiology

Figure 23 : La classification génomique qui différencie les organismes codant pour la capsid (CEOs) et les organismes codant pour le ribosome (REOs) en plus de la catégorie « autres »[47].

- En effet, le travail sur les virus géants a été poursuivi, ce qui a permis la découverte de deux autres virus géants : le Pithovirus et le Pandoravirus [17].

⇒ Ces virus ont remis en question la classification basée sur la capsid parce qu'ils n'avaient pas de capsid et ne pouvaient donc pas entrer dans ce système de classification[17].

- Par conséquent, cette classification n'a survécu que quatre ans après, ce qui montre que les théories actuelles devraient être modestes car l'évolution des connaissances oblige à réévaluer constamment les classifications précédentes[17].

2-2 TRUC : Nouvelle classification des virus géants :

Les virus géants présentent des caractéristiques étonnantes qui les placent dans une catégorie biologique spécifique et autonome. Parmi ces caractéristiques, on souligne [19,53] :

- ✓ La taille du virion et du génome qui est comparable aux petites bactéries.
- ✓ La présence de composantes associées à la traduction.
- ✓ Un mobilome incluant des (pro) virophages et des transpovirons.
- ✓ Un mécanisme de défense, MIMIVIRE.
- ✓ La monophylie.
- ✓ La présence des motifs protéiques les plus archaïques qu'ils partagent avec les organismes cellulaires mais sans autres virus.

Le fait que ces virus présentent ces caractéristiques a conduit de nombreux scientifiques à proposer l'idée frappante suivante : les virus géants représentent un «quatrième domaine de la vie» différent et comparable aux trois domaines cellulaires. Mais cela a soulevé des problèmes parce que jusqu'à présent, les domaines ont été définis sur la base du ribosome qui est absent dans ces virus [3,11,12,17,19,52].

Par conséquent, il a été suggéré de redéfinir les microbes et donc de lâcher la classification en fonction de trois domaines et d'adopter un nouveau système de classification des microbes, le plus récent étant TRUC qui est l'acronyme de Things Resisting Uncompleted Classifications (choses résistants aux classifications inachevées), pour accommoder l'existence de quatre branches de micro-organismes, à savoir les bactéries, les archées, les eucaryotes et les virus géants [3,11,17,52].

L'existence d'une quatrième branche de vie a été considérée comme non fiable par l'équipe d'E. Koonin et d'autres équipes qui, selon leurs analyses phylogénomiques, ont considéré que les virus géants ont acquis leurs gènes par transfert horizontal à partir de leurs hôtes eucaryotes [3,11].

En revanche, l'hypothèse de la quatrième branche a été soutenue par des données provenant d'autres équipes. En particulier, les analyses des superfamilles des protéines de pliage et leur répartition entre les virus et les organismes cellulaires ont indiqué que les représentants de Megavirales sont regroupés ensemble et une part d'autres virus, alors qu'ils se chevauchent avec certaines bactéries parasites [3,11].

Ces analyses ont encore accentué leur ancestralité car elles ont montré que les virus géants ont coexisté avec les ancêtres des cellules et composent un supergroupe distinct avec les archées, les bactéries et les eucaryotes [3].

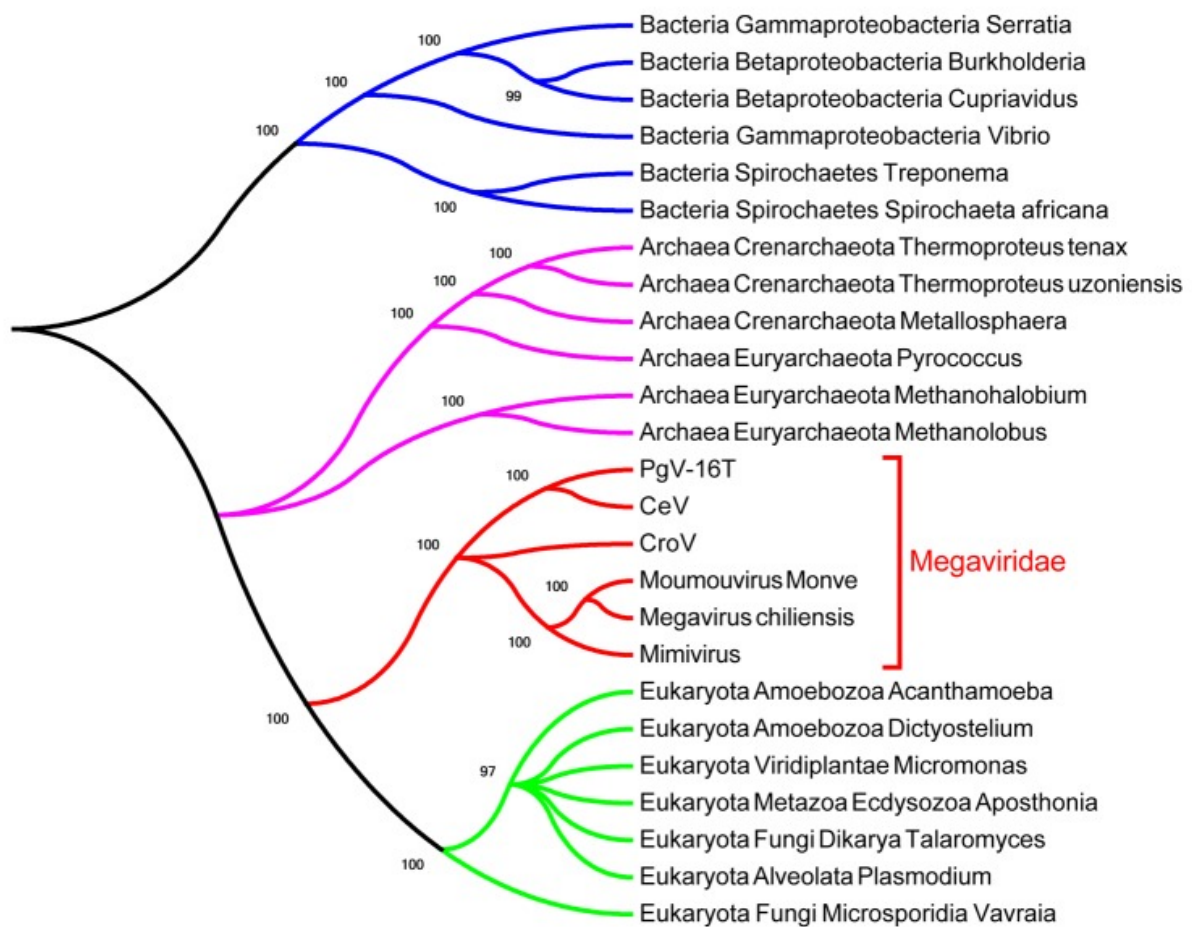


Figure 24 : Arbre de vie simplifié [10].

3-Virophages :

- La diversité des virophages s'est considérablement élargie durant ces huit dernières années. Une discussion a été menée sur la classification des virophages, qui sont définis dans plusieurs articles comme des virus satellites [4,9,16].

Le principal argument en faveur d'une classification en tant que satellite était le fait que les virophages isolés ne peuvent pas se multiplier sans leurs virus géants associés, de la même manière les virus satellites sont caractérisés par leur dépendance aux facteurs d'un virus auxiliaire pour compléter leur cycle de réplication [16,27,50].

- Cependant les virophages (sputnik et mavirus) eux même encodent les facteurs impliqués dans la réplication virale, suggérant que ces virophages peuvent être classés comme des virus pleinement fonctionnels plutôt que comme des particules virales défectueuses ou des agents sous-viraux [4,50].

Egalement, ils présentent les premiers virus qui infectent véritablement un autre virus dans une cellule hôte commune et détournent la machinerie du virus géant plutôt que celle de la cellule hôte pour la réplication et la transcription du génome [47,50,54].

⇒ Par conséquent, si la dépendance au système de transcription d'un autre organisme suffit pour les classer comme agents sous-viraux, tous les virus à ADN, sauf les plus complexes, doivent être considérés comme des virus satellites, car la majorité d'entre eux dépendent des mécanismes de transcription de la cellule hôte [50].

- Dernier point est l'effet suspecté de ces virophages sur les virus géants et leurs hôtes cellulaires [26].

⇒ Ce qui plaide contre la théorie d'un satellite simple [54].

- Dans l'ensemble, la classification des virus géants en taxons significatifs devra reposer sur plus que la simple ADN polymérase B comme indicateur génétique, des marqueurs supplémentaires tels que la génomique comparative et même le parasitisme par les virophages peut aider à établir un schéma taxonomique permettant un accès facile à un ensemble de

données de plus en plus important pour ces virus, surtout que leur diversité pose un défi important à la communauté scientifique [40,55].

- Egalement, la classification taxonomique des virophages et d'autres agents similaires à découvrir devrait refléter leur mode de vie particulier [50].



Origines des virophages

- La détermination des relations évolutives entre les virus est très compliquée mais cette détermination est d'une importance cruciale surtout pour étudier l'origine de leurs caractéristiques [32].

- Il y a une dizaine d'années, l'analyse des séquences génomiques eucaryotes a permis de découvrir une nouvelle classe de transposons dénommés Polintons (la famille Polinton / Maverick), intégrés dans les génomes de divers eucaryotes unicellulaires et multicellulaires en nombre de copies très variable [56].

- En se basant sur des analyses génomiques et phylogénétiques comparatives, Une relation évolutive a été établie entre les virophages et les Polintons [8,35,56-58].

1- Polintons :

Les Polintons ont été décrits à l'origine comme étant les plus grands transposons d'ADN eucaryotes (15-22kb) codant pour un ensemble de protéines conservées en plus de l'enzyme clé de leur propre réplication, ADN polymérase, pour cette raison ils se sont connus comme des transposons auto-synthétisants (ou peut-être plus précisément, autoréplicateurs) [8,35,56-59].

Leur distribution dans divers eucaryotes unicellulaires et multicellulaires, atteste leur succès évolutif et / ou leur origine ancienne [8,12,56-58].

- Les polintons partagent deux gènes conservés dans toute leur diversité [8,35,56-58] :

- ✓ l'ADN polymérase amorcée par une protéine,
 - ✓ Une intégrase de type rétrovirus (RVE),
- } D'où leur nom «Pol-Int-on».

- De plus, la plupart des polintons possèdent le module de morphogenèse des virus qui est composé de gènes codant pour (figure 25) [56,57,59] :

- ✓ Les protéines de capsid (majeures et mineures) qui ne sont que faiblement apparentées aux protéines de capsides des autres virus.
- ✓ L'ATPase d'encapsulation d'ADN.
- ✓ La protéase de maturation du virion.

⇒ Ce qui suggère fortement que ces transposons, au moins dans certaines conditions, sont capable de produire des virions et de supposer que les polintons semblent mener un style de vie double et en plus de se comporter comme des transposons typiques, ils sont capables de former des virions et peuvent être en réalité des polintovirus. Cependant, les virions des polintovirus restent à identifier expérimentalement [12,59].

2-Virophages et Polintons :

- Les virophages ont une taille similaire à celle des polintons et partagent avec eux les 4 gènes du module morphogénétique et dans certains cas l'ADN polymérase et l'intégrase [8,56,57].

- Lorsque le premier virophage (Spoutnik) a été découvert, la connexion entre ce virus et les polintons n'a pas été remarquée. Le lien a été établi avec la découverte du deuxième virophage, Mavirus, qui partage avec les Polintons non seulement le module morphogénétique mais aussi les gènes de l'ADN polymérase (ADNp) et de l'intégrase rétrovirale (RVE) [34,56,57].

- Les virophages en dehors du groupe Mavirus manquent de la RVE mais beaucoup d'entre eux codent pour une sous-famille distincte de tyrosine recombinase qui est susceptible de fonctionner comme une intégrase [56,57].

- La plupart des virophages manquent également du gène de l'ADNp mais récemment, un nouveau groupe de virophages hybrides putatifs a été assemblé à partir du métagénome du rumen de mouton et s'est avéré coder pour une ADNp de type polinton [56,57].

- En plus des caractéristiques partagées entre le mavirus et les polintons, le génome du mavirus contient de longues répétitions inversées qui ressemblent à celles trouvées aux extrémités des polintons suggérant de plus leur relation évolutive [8,16,27].

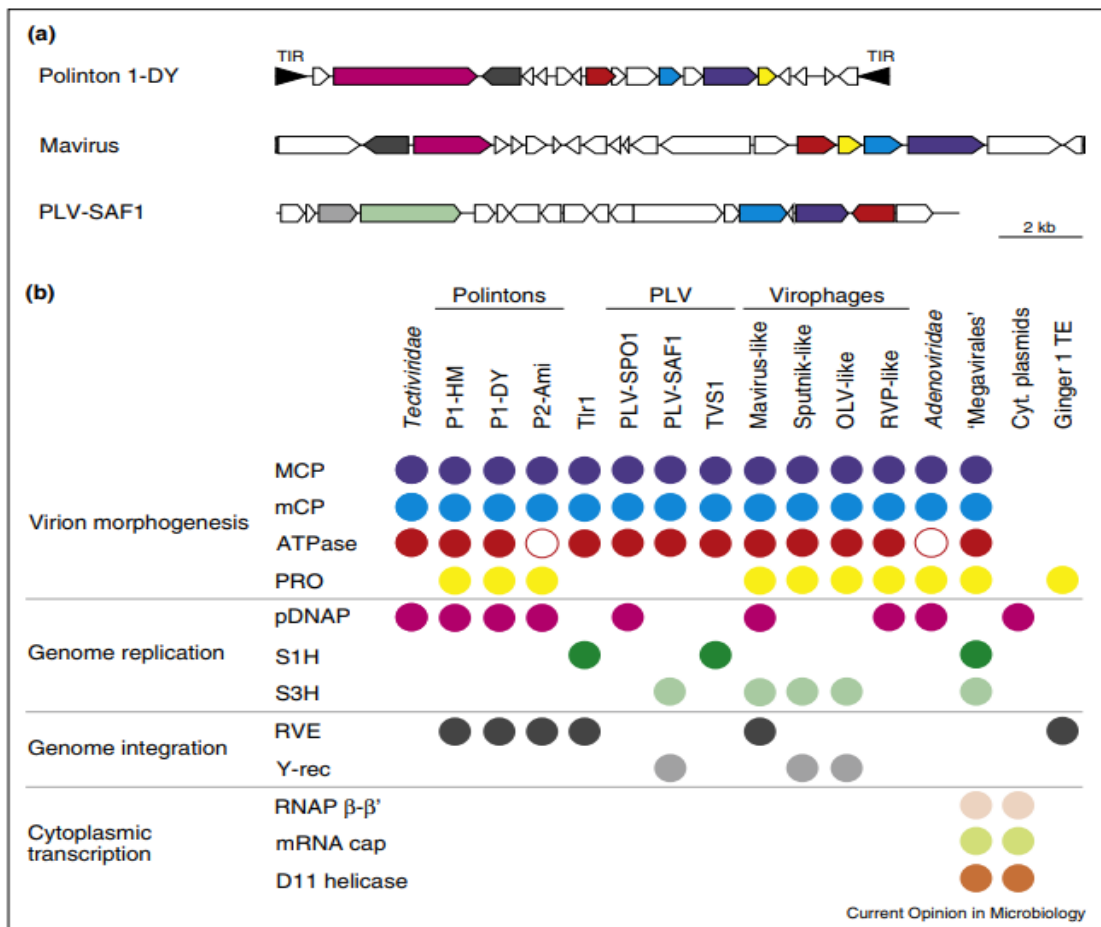


Figure 25 : Organisation du génome et contenu génétique des virophages et polintons [56].

(a) Cartes génomiques de représentants choisis des polintons (Polinton 1 de *Drosophila yakuba*), des virophages (Mavirus) et des virus de type polinton (PLV-SAF1). Les gènes sont colorés en utilisant le schéma fourni dans le panneau b.

(b) Des gènes partagés entre Polintons, *Tectiviridae*, les virus des eucaryotes, les plasmides et les transposons.

TIR : répétitions inversées terminales, ATPase : l'ATPase d'encapsidation du génome, PRO : protéase de maturation de capsid, S1H et S3H : hélicases de la superfamille 1 et 3, Y-rec, : intégrase de la superfamille de la tyrosine recombinase, RNAP β-β' : Les sous-unités β et β' de l'ARN polymérase ADN-dépendante, mRNA cap : enzyme de capsid d'ARNm multidomaine, P1-HM : Polintons 1 d' *Hydra magnipapillata*, P1-DY : Polinton 1 de *Drosophila yakuba*, P2-Ami : Polinton 2 d' *Alligator mississippiensis*, TVS1 : *Tetraselmis viridis* virus S1.

3-Origines des virophages : scenarios évolutifs :

Les virus et d'autres éléments génétiques égoïstes (tels que les transposons et les plasmides) forment un réseau évolutif complexe composé de groupes distincts d'éléments qui sont connectés à travers différents ensembles de gènes partagés qui se chevauchent [12,60]. Ceci peut s'expliquer par l'évolution convergente et le transfert horizontal de gènes, en revanche l'hypothèse d'ascendance partagée a été proposée et argumentée par des preuves phylogénétiques et génomiques étendues reliant les virophages et les polintons [8, 32].

Cependant, cela conduit à s'interroger sur la direction du flux de gènes et sur l'ancêtre des deux entités[8].

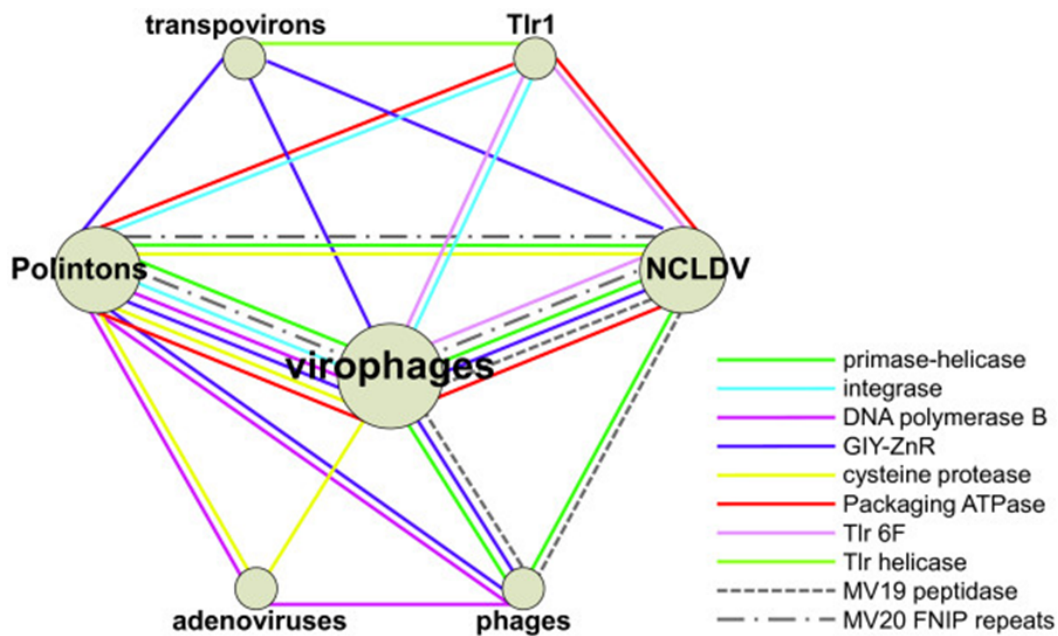


Figure 26 : Réseau évolutif représentant les relations entre les virophages, les polintons et les transpovirus. Ce réseau comprend également au moins trois groupes distincts de virus, le NCLDV, les adenovirus et un assemblage de bactériophages. Les bords de ce réseau correspondent aux gènes partagés [60].

- Deux scénarios ont été proposés mais il n'y a pas de preuves concluantes pour l'un ou l'autre et des arguments ont été proposés pour les deux (Figure 27 et 28) [8].

3-1 Premier scénario :

Ce scénario considère qu'un virus est ancestral aux deux groupes, polintons et virophages [8,35].

Ce scénario est soutenu par l'existence d'une similitude importante entre le mavirus et les polintons, en plus des propriétés biologiques de mavirus, tels que le potentiel pour l'intégration de génome et l'effet positif sur les populations de cellules hôtes, qui indiquent que le flux génétique est passé d'un virus aux éléments transposables [8,27].

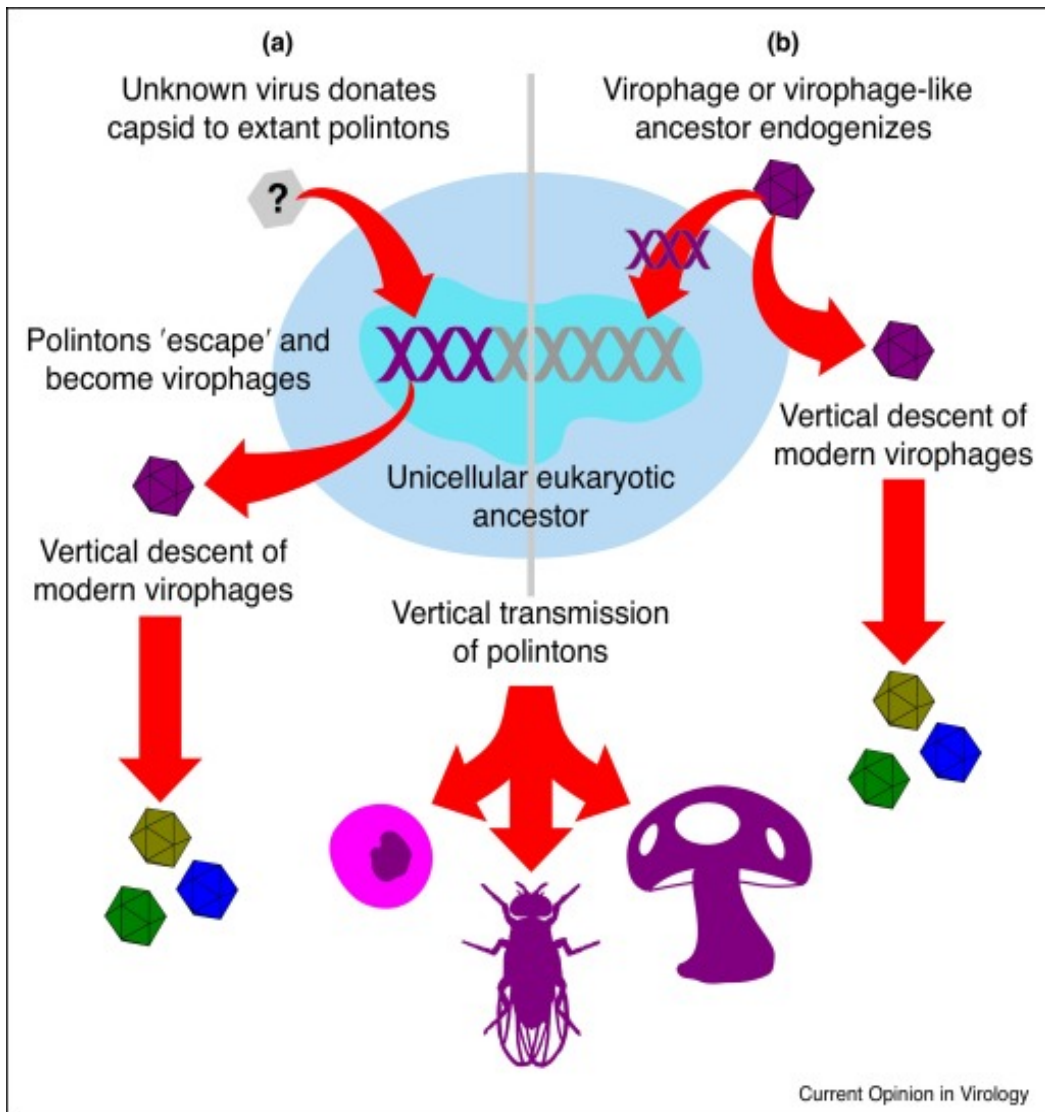


Figure 27 : Premier scénario proposé avec deux cas de figure [8] :

- (a) Un virus inconnu (icosaèdre gris) a infecté une cellule et s'est recombinaé avec des polintons préexistants. Les polintons se sont alors échappés sous forme de virophages (icosaèdre violet).
- (b) Un virophage (icosaèdre violet) intégré dans le génome d'une cellule et ensuite transmis verticalement.

-Dans les deux cas, les polintons et les virophages descendent verticalement.

3-2 Deuxième scénario :

Ce scénario considère que les virophages ainsi que plusieurs autres groupes de virus à ADN double brin des eucaryotes sont des descendants de Polintons [16,27,61].

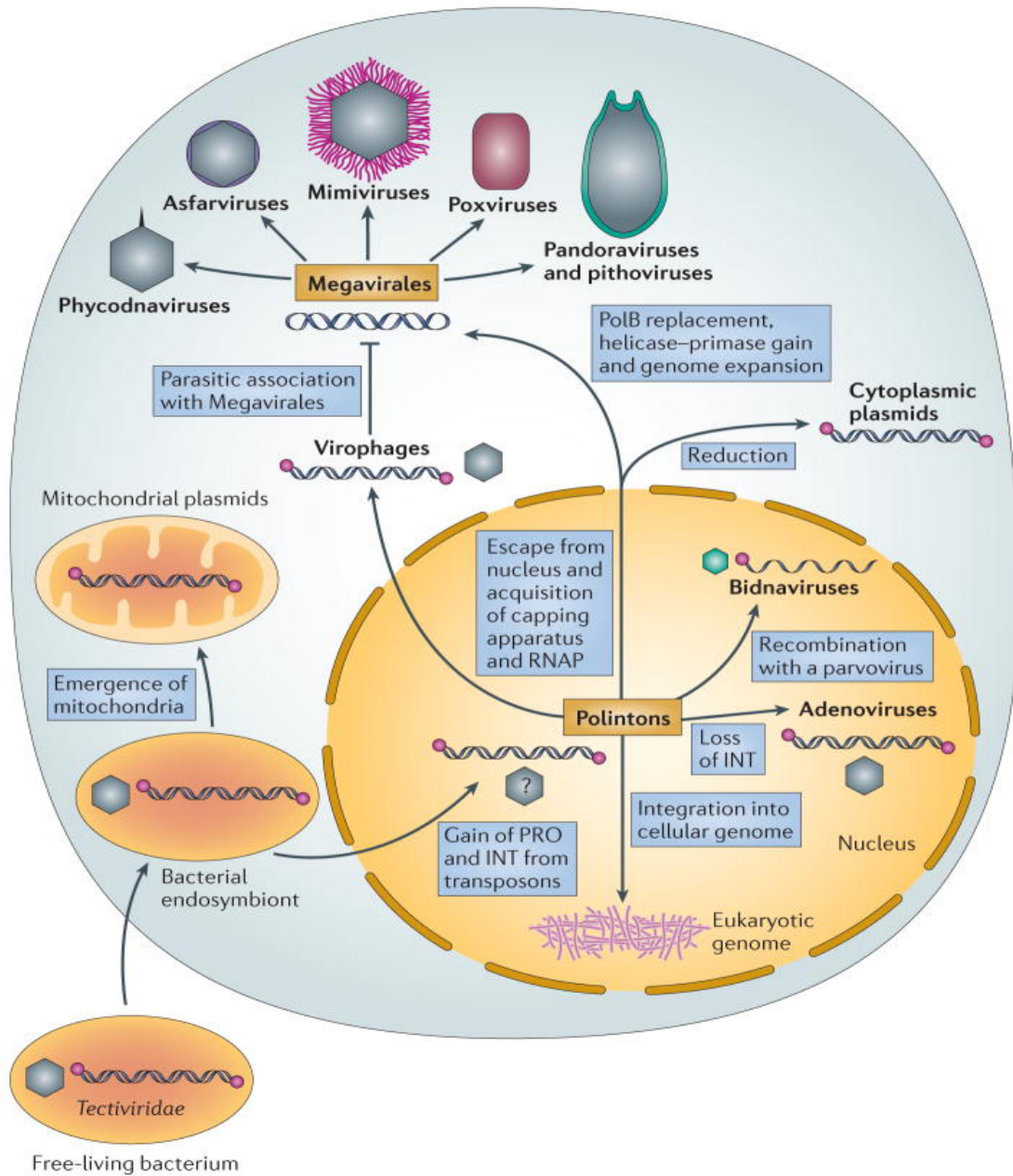


Figure 28 : Deuxième scénario évolutif dans lequel les polintons ont évolué directement des bactériophages de la famille des Tectiviridae et ont joué un rôle central dans l'origine et l'évolution de divers éléments égoïstes, y compris les virus géants de l'ordre proposé "Megavirales"[39].

- Dans ce scénario, les Polintons ont évolué au début de l'eucaryogenèse d'un ancêtre semblable à un tectivirus qui a pénétré dans l'hôte proto-eucaryote avec l'endosymbiote bactérien et qui a ensuite donné naissance à la mitochondrie ainsi que des polintons ont résidé dans le noyau.

L'échappement des polintons du noyau présente l'événement clé dans l'émergence des plasmides cytoplasmiques, des 'Megavirales et des virophages [35,39,56,57].

- Les récentes études génomiques comparatives (des polintons, virophages, PLV et autres virus avec des génomes d'ADN double brin infectant les eucaryotes et les procaryotes) suggèrent que les Polintons ont donné lieu à une pléthore de MGE incluant PLV, virophages, transpovirons, et à travers des chaînes plus complexes d'événements évolutifs, adénovirus, bidnavirus, plasmides cytoplasmiques et NCLDV [56,57].

Il est frappant de constater que les transposons auto-synthétisés, qui n'ont été découverts que depuis quelques années, semblent jouer un rôle central dans l'évolution des virus et des systèmes de défense antiviral, respectivement [35,53,56].



Réplication

1-introduction :

- Les virus représentent un groupe hautement hétérogène d'organismes qui présentent des stratégies de réplication différentes.

- En général, les virus à ADN se répliquent dans le noyau de la cellule hôte, tandis que les virus à ARN se répliquent dans le cytoplasme de la cellule. Cependant, il existe quelques exceptions, comme certains membres de l'ordre des Megavirales (par exemple les Poxvirus, les Iridovirus et également les Mimivirus) qui présentent une caractéristique unique qui les différencie des virus à ADN. Ces virus à double brin d'ADN se répliquent dans le cytoplasme de l'hôte au niveau de compartiments complexes connus sous le nom d'usine virale [5,37].

- Pour se répliquer, les virophages doivent infecter une cellule hôte sensible qui est co-infectée par un virus géant permissif (c'est-à-dire un virus qui a la capacité de supporter l'expression génétique du virophage) car [1,5,28] :

✓ D'une part, les virophages se répliquent dans l'usine virale du virus géant et ne peuvent pas se répliquer seuls dans la cellule hôte.

✓ Et d'autre part, les virophages peuvent partager les ressources du virus géant mais ne peuvent pas bénéficier d'une infection du virus géant lui-même car les deux virus dépendent de certains mécanismes de la cellule hôte pour se répliquer.

- Le génome relativement grand des virus géants code pour leur propre machinerie de transcription et une partie de leur machinerie de traduction, par contre le génome des virophages est beaucoup plus petit et ne code pour aucune des parties constitutives de l'usine virale (figure29) [25].

⇒ Sur la base de ce modèle, on s'attend à ce que les virophages parasitent exclusivement les virus qui sont transcriptionnellement indépendants de la cellule hôte, permettant un cycle de réplication cytoplasmique du virus. Cette prédiction est conforme avec les virophages isolés jusqu'à présent. Fait intéressant, aucun virus associé aux poxvirus n'a été trouvé à ce jour, malgré leur mode de réplication cytoplasmique. Cela peut être dû à un échantillonnage insuffisant ou des facteurs supplémentaires peuvent être nécessaires pour soutenir une infection virophage [40].

- Le cycle réplcatif des virophages, y compris ses effets sur le virus géant associé, a été largement étudié en particulier pour Sputnik [4,16].

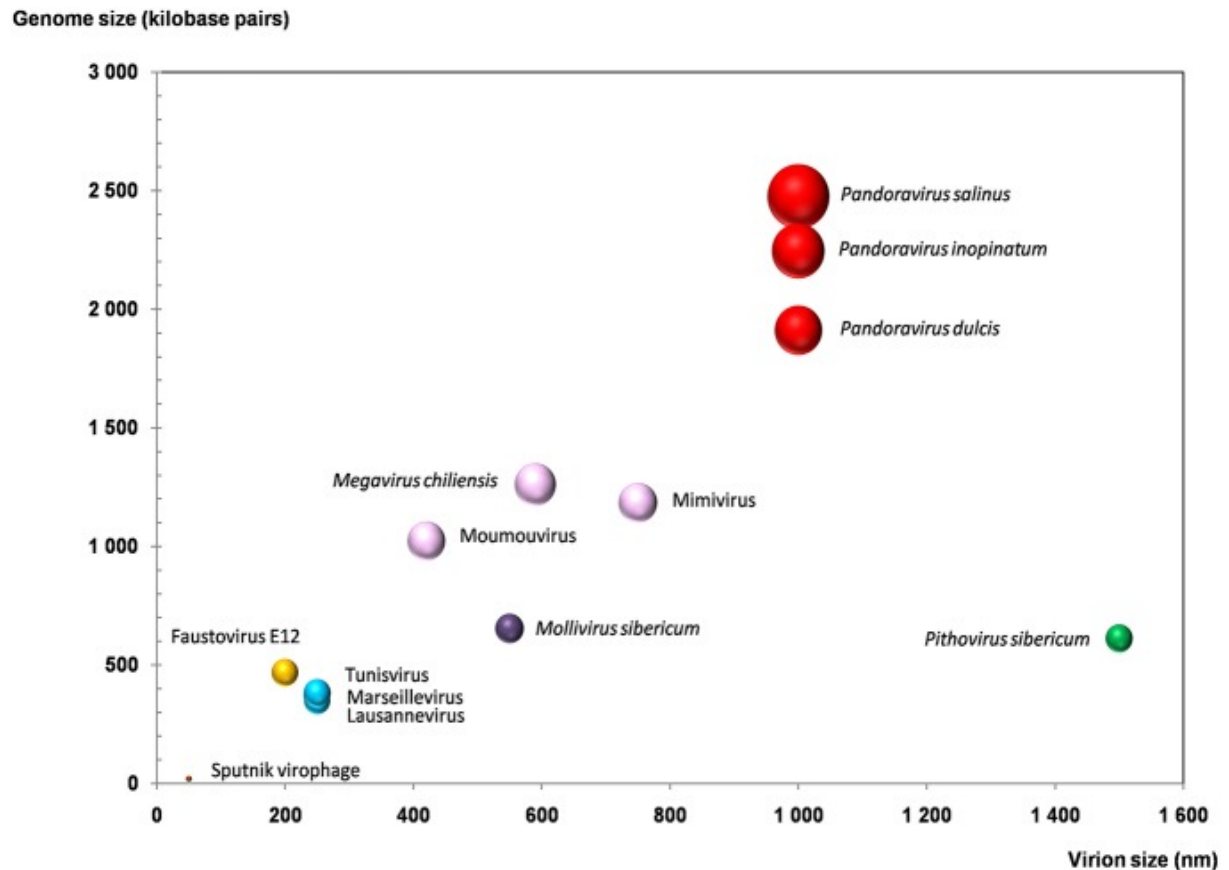


Figure 29 : Tracé de la taille du virion et du génome à partir de représentants de virus géants et de virophages d'amibes. La taille des bulles est proportionnelle au nombre de gènes dans le génome viral [3].

⇒ Usine virale :

- L'usine virale est une grande structure subcellulaire cytoplasmique, formée par le virus géant dans le cytoplasme de son hôte environ 4 à 5 heures après l'infection, où l'ADN viral est répliqué et transcrit et où les transcrits sont traduits en protéines et de nouveaux virions sont assemblés [5, 13, 25, 44].

- Les caractéristiques de l'usine virale [4,5,13,32,44,50]:

- Elle peut occuper une fraction significative de la cellule hôte, en général une seule par cellule.
- Elle est comparable à un organite non lié à la membrane où tous les ingrédients nécessaires à la production de virions sont recrutés.
- Elle présente des compartiments dérivés du réticulum endoplasmique spécialisé et elle est probablement formée par l'ADN, les membranes et les enzymes.
- Elle est constituée de régions fonctionnelles jouant des rôles discrets dans la réplication, l'assemblage de la capsid, l'encapsidation de l'ADN et la fixation des fibres.

- Par conséquent, la complexité de l'usine virale est beaucoup plus grande que celle des virions, conduisant à la proposition qu'elle peut représenter le «corps» réel des virus par rapport aux virions qui seraient plutôt équivalents à des «graines» qui permettent la dispersion du virus [13].

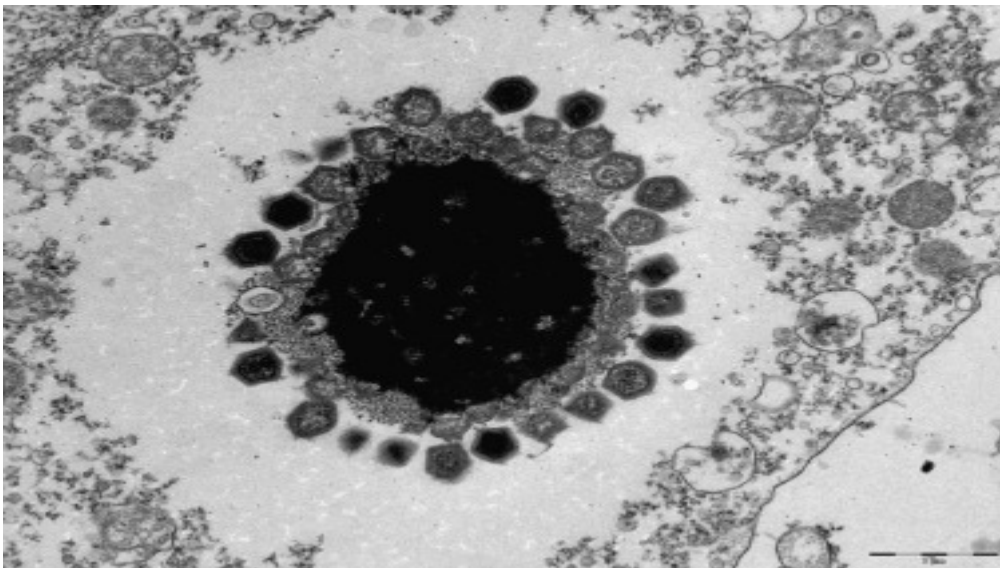


Figure 30 : Usine Virale de Moumouvirus dans le cytoplasme de l'amibe *Acanthamoeba castellanii*, après 16 h d'infection [17].

2-Cycle de réplication des mimivirus :

- Même si le cycle de réplication de la plupart des virus géants présente des différences tels que l'implication nucléaire, la durée, l'assemblage et la libération de la progéniture virale, les étapes clés de l'infection semblent conservées [4].

- Les tests biologiques en conjonction avec les vastes analyses au microscope électronique ont permis de faire la lumière sur la réplication des mimivirus et d'établir un modèle représentant les étapes du cycle de réplication [5].

Les étapes du modèle établi sont les suivantes (figure 31) :

✓ Lors du contact entre le mimivirus et la cellule hôte, l'adhésion aux glycanes à la surface de la cellule amibienne est médiée par la couche de fibres de glycoprotéines denses de la capsid virale. La particule virale entière s'engloutit par phagocytose (0 h) qui présente le mode d'entrée de tous les virus géants amibiens connus [4,5,13].

Le processus de la phagocytose est déclenché chez *Acanthamoeba* par des particules > 500 nm et le mimivirus comme d'autres virus géants (le pandoravirus, le pithovirus et le mollivirus) répondent à cette exigence [3,22,62].

✓ Après fusion du phagosome avec le lysosome (1 à 2 h), la stargate s'ouvre et la graine virale se libère (4 h). Une usine virale précoce s'établit et les protéines virales se synthétisent en dehors de l'usine (4 à 6 h). Une fois qu'une usine virale mature se forme, les étapes de la morphogénèse commencent [4,5,50,62] :

⇒ L'assemblage de la capsid se produit, à partir de structures nommées « structures lamellaires de formation de capsid », sur la surface de l'usine virale de façon temporelle et il s'initie par la formation du portail stargate suivi par l'épaississement de la couche protéique dans son voisinage immédiat.

- Avant que la formation de la capsid soit terminée, les capsides se remplissent d'ADN et d'autres macromolécules à travers la stargate.

- Une fois que le génome est enfermé dans la capsid, une couche protéique d'un tégument s'attache à la capsid, sur laquelle un revêtement de fibres adhère à la totalité de la surface virale, ceci survient au niveau d'une zone présentant les fibres préformées (la zone d'acquisition des fibres = FAA) (8 h). La composition complète de cette zone, ainsi que les mécanismes de liaison des fibres à la capsid, nécessitent toujours une investigation plus poussée.

✓ Enfin, la progéniture virale est libérée par lyse cellulaire.

⇒ Parmi les particules virales nouvellement formées, certaines pourraient ne pas être infectieuses (particules défectueuses) car elles présentent des caractéristiques morphologiques atypiques et similaires à celles en présence des virophages [5].

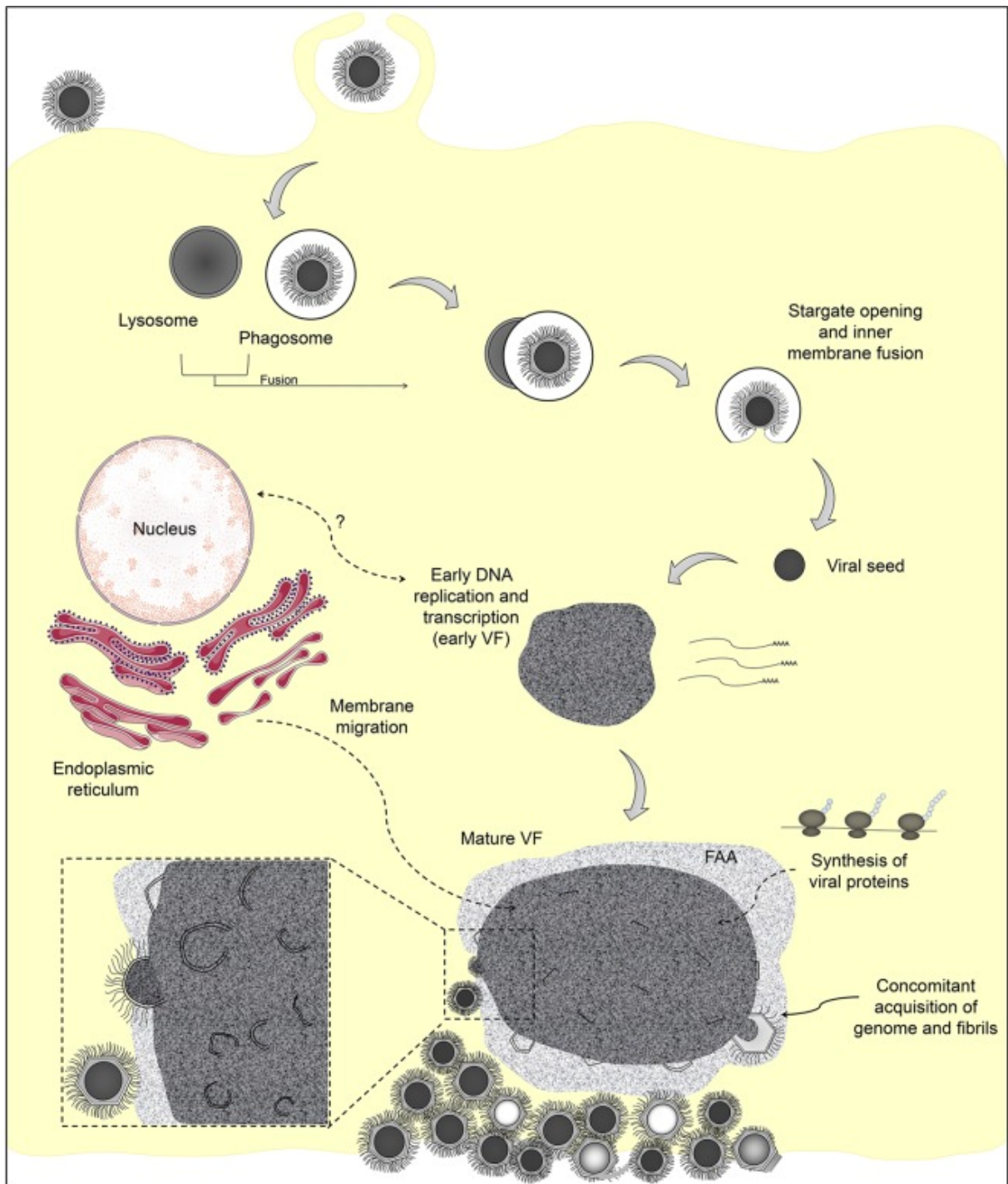


Figure 31 : Schéma représentatif du cycle de réplication du mimivirus [5].

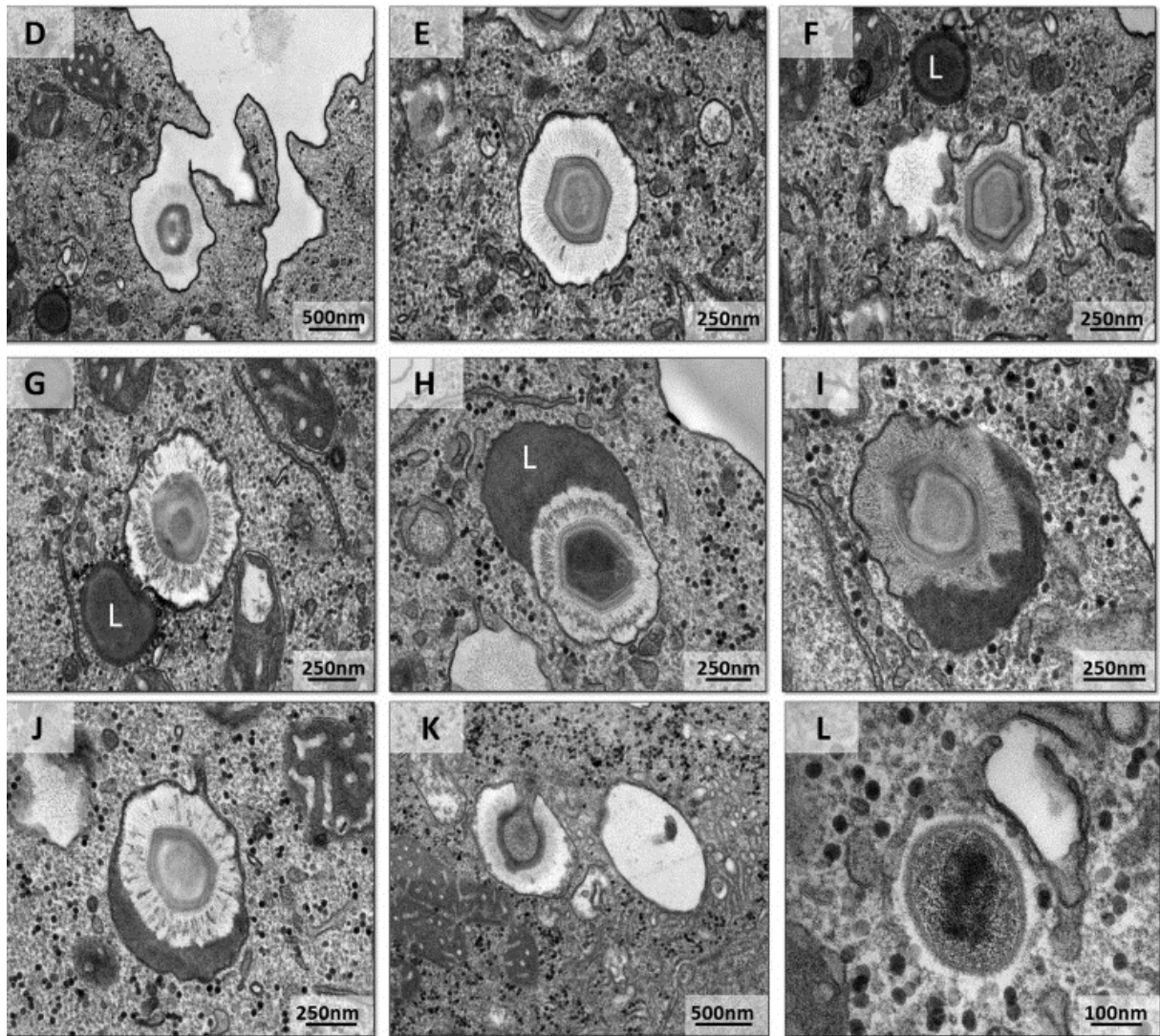


Figure 32 : Images en microscopie électronique à transmission de l'entrée de mimivirus dans la cellule hôte par phagocytose et la décapsidation [5] :

- D à F : La phagocytose des particules de mimivirus par la cellule,
- F à J : La fusion phagosome-lysosome,
- K : L'ouverture de la stargate,
- L : La libération de la graine virale.

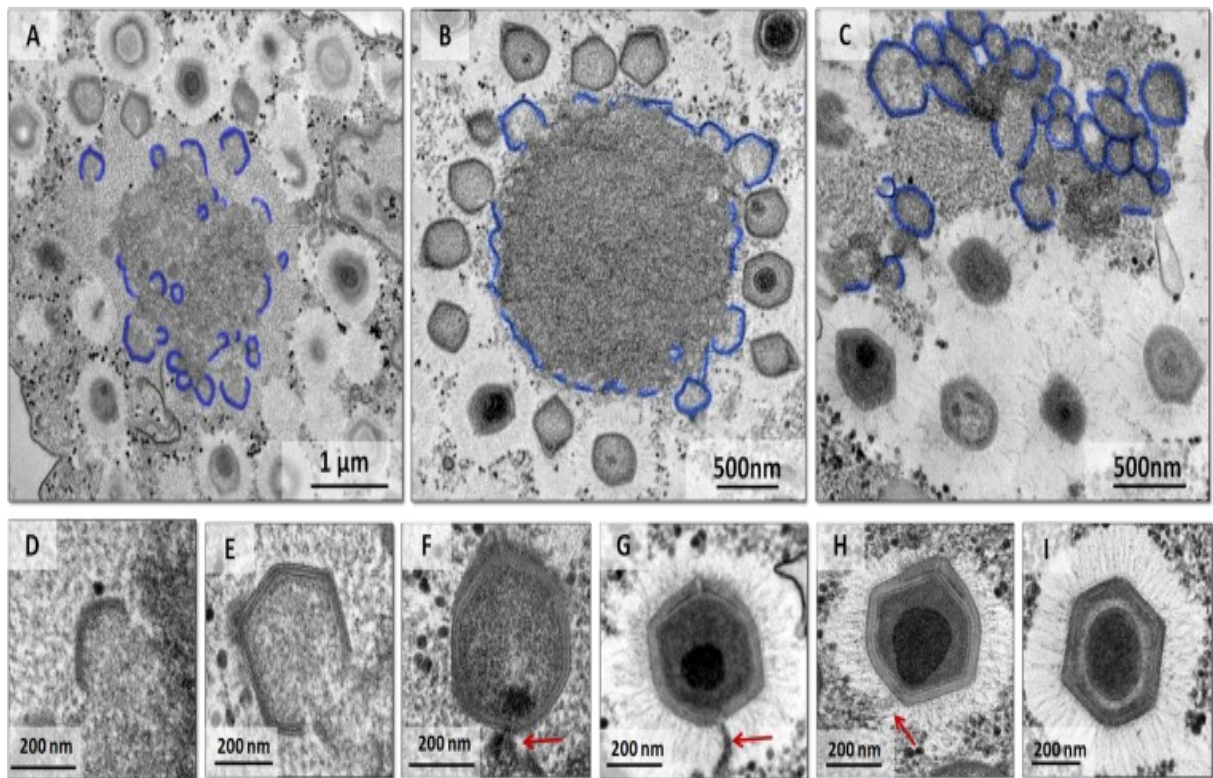


Figure 33 : Images en microscopie électronique à transmission montrant les étapes de la formation de particules de mimivirus, à mesure que ces particules croissent en épaisseur et en complexité [5].

A à C : Usine virale mature indiquant l'assemblage de la capside à partir de structure lamellaires.

D : Croissance de structures lamellaires de différentes tailles dans l'usine virale, montrant les structures virales en forme de croissant (en bleu).

E : Des particules sans génome.

E à H : Les particules acquièrent le génome (flèches rouges) et les fibrilles.

I : Particules de mimivirus formées et montrées à la périphérie de l'usine.

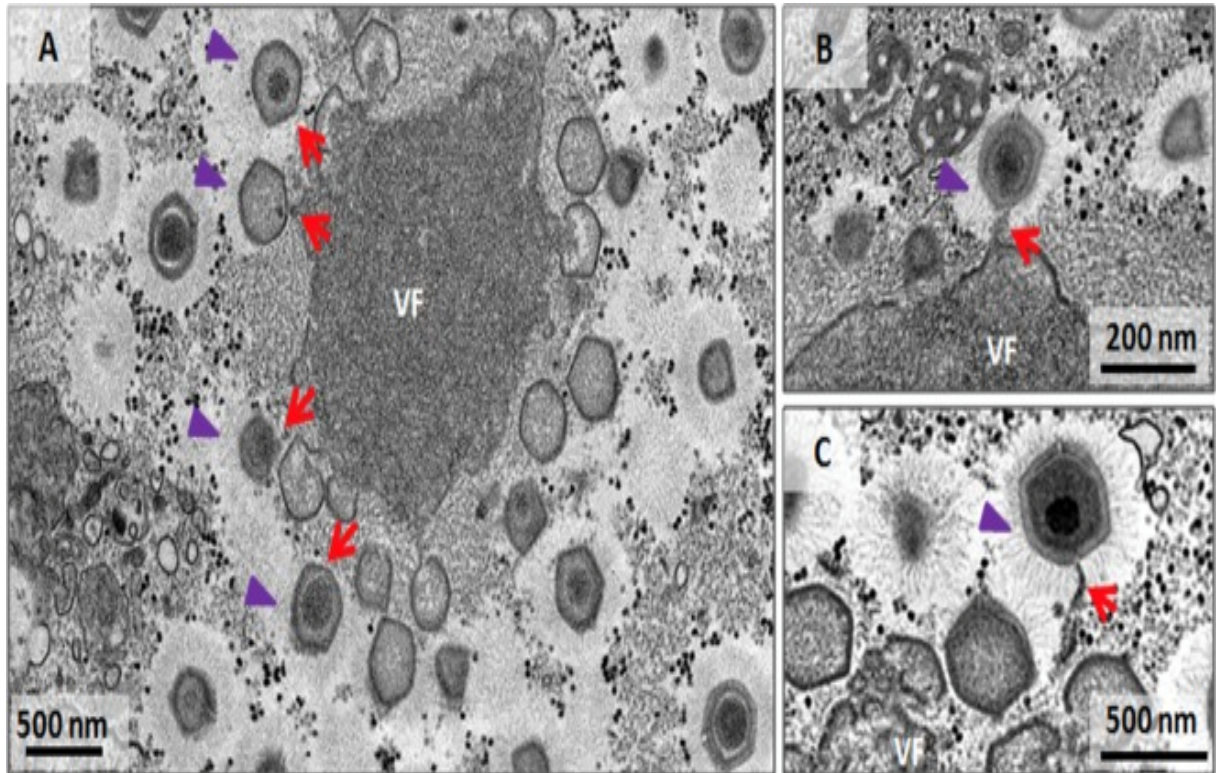


Figure 34 : Images en microscopie électronique à transmission d'usines virales matures indiquant l'incorporation du génome (flèches rouges) simultanée à l'acquisition de fibres (pointes de flèches violettes). Les particules virales ne sont pas entièrement couvertes par les fibres (seulement la moitié de chaque particule) et le génome est toujours en cours d'emballage. L'image montre que le génome viral est acquis à la périphérie de l'usine virale, à la FAA [5].

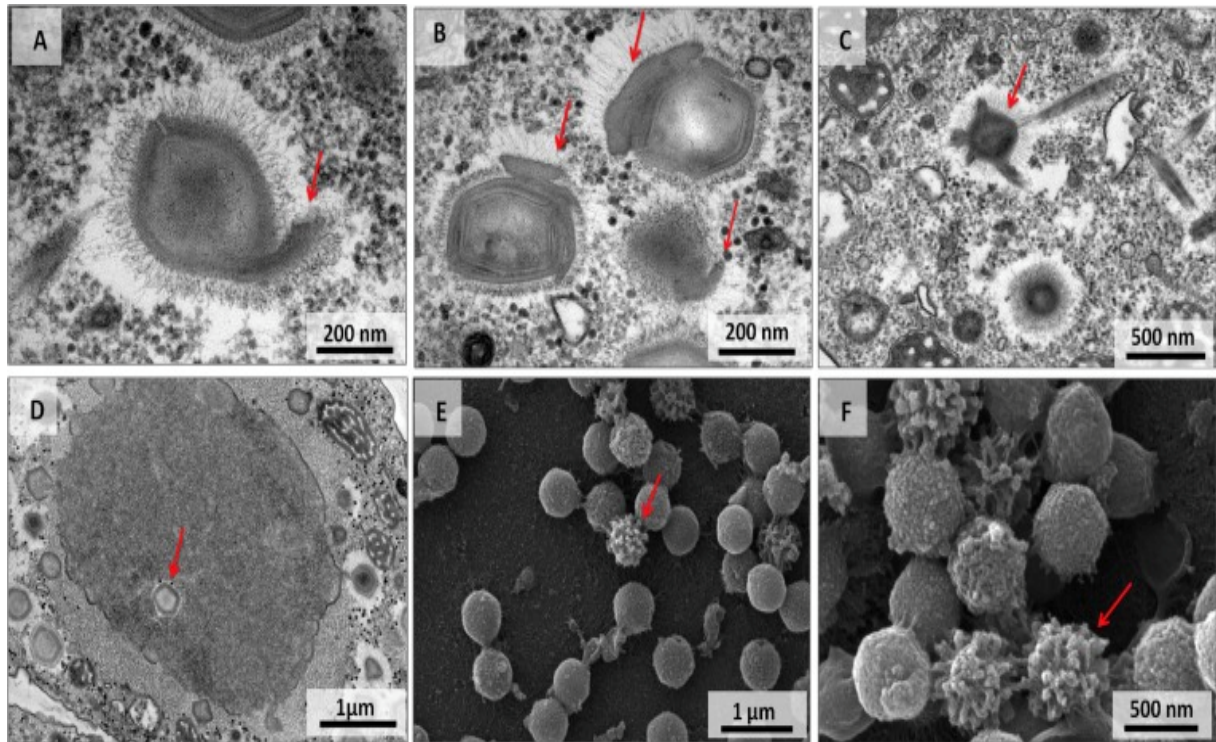


Figure 35 : Images en microscopie électronique à transmission (A-D) et en microscopie électronique à balayage (E et F) de particules défectueuses dans le cycle de réplication du mimivirus en l'absence de virophages [5].

A à C : Particules de mimivirus de morphologie atypique.

D : Localisation inhabituelle d'une capside vide assemblée au centre de l'usine virale.

E et F : Particules avec une distribution non uniforme des fibres. Les flèches rouges indiquent des caractéristiques inhabituelles.

3-Cycle de réplication des virophages :

- Les stratégies spécifiques de pénétration et de réplication des virophages dans les cellules eucaryotes sont largement inconnues et doivent encore être étudiées [16,27,28].

- Selon certaines études, il apparaît que les virophages ont développé diverses stratégies pour augmenter la probabilité d'événements de co-infection car cette dernière présente un élément très important dans le processus d'infection des virophages qui envahissent les usines virales des virus géants et utilisent ces usines comme sites de réplication [1,13, 25,28].

3-1 Les modes de co-infection :

- Deux modes différents de co-infection ont été posés sur la base de l'observation expérimentale [14,25] :

- ✓ Le mode d'entrée indépendant : le virophage et le virus géant entrent indépendamment dans l'hôte.
- ✓ Le mode d'entrée couplé (en paire) : le virophage adhère au virus géant afin d'entrer ensemble dans l'hôte.

- De plus, un troisième mode hypothétique appelé mode d'entrée retardé ressorti par la découverte des éléments virophages de *B. natans* [14].

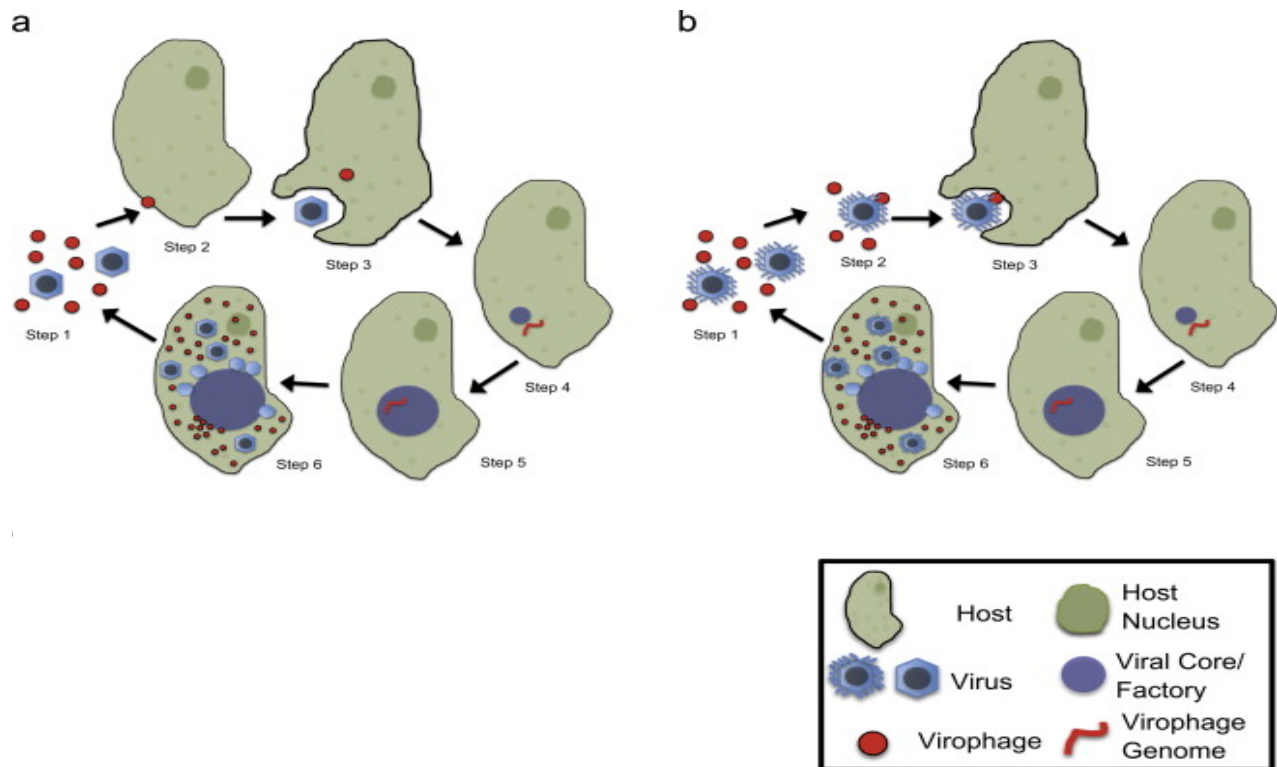


Figure 36 : Modèle représentant les modes et les étapes de la co-infection par les virophages [25].

(a) Mode d'entrée indépendant :

- ✓ Étape 1: virus géants et virophages libres dans l'environnement suite à la lyse de l'hôte.
- ✓ Étape 2: virophage libre dans l'environnement entre dans l'hôte, le noyau hôte est représenté par un grand cercle vert plus foncé.
- ✓ Étape 3: le virus géant libre entre dans un hôte qui a déjà englouti un virophage.
- ✓ Étape 4: les particules virales perdent leurs capsides. Cette étape a été observée expérimentalement pour le virus géant mais pas pour le virophage.
- ✓ Étape 5: le génome virophage entre dans l'usine virale (grand cercle bleu) qui se développe à mesure que la réplication du génome des particules virales se produit à l'intérieur.
- ✓ Étape 6: des particules virales complètement formées sont produites par l'usine virale et restent dans le cytoplasme de l'hôte jusqu'à la lyse de l'hôte.

(b) Mode d'entrée couplé: seules les étapes 2 et 3 diffèrent du modèle précédent.

- ✓ Étape 2: virophage s'attache au virus géant pour former un composite dans l'environnement.
- ✓ Étape 3: le composite entre dans l'hôte provoquant la co-infection.

3-2 Cycle répliatif de sputnik :

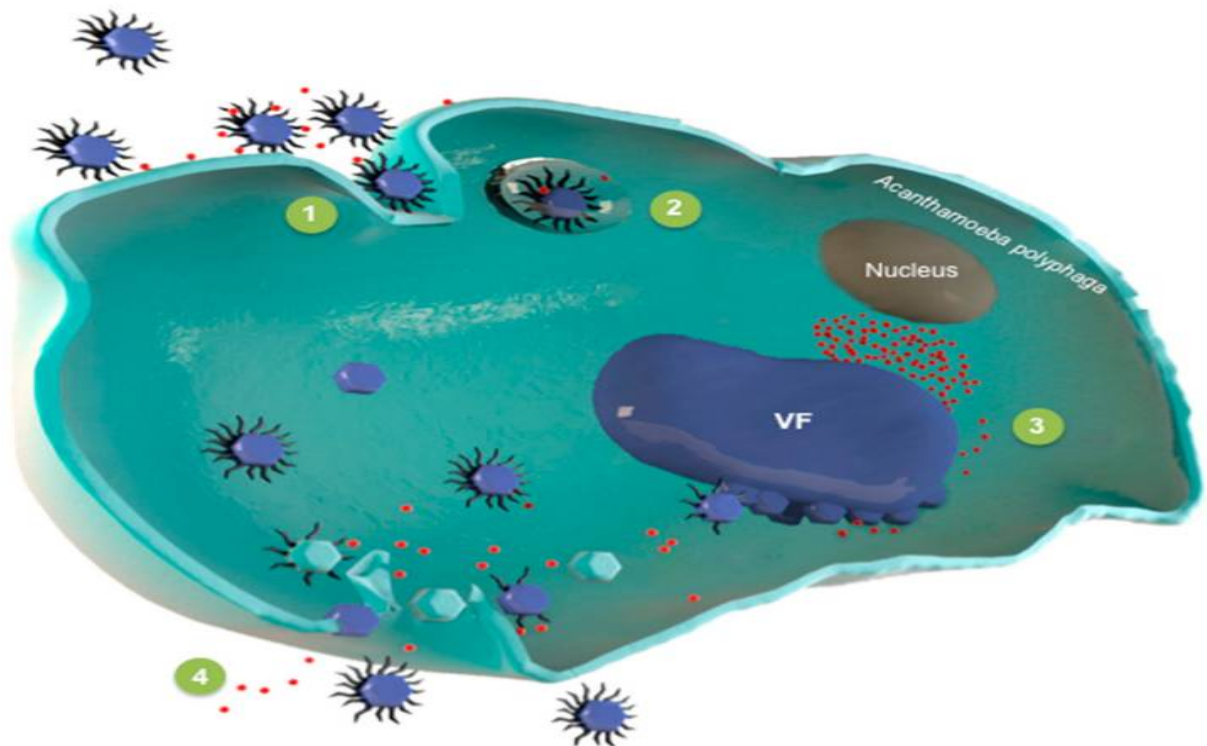


Figure37 : Le cycle de vie intracellulaire des virophages[16].

3-2-1 Entrée de sputnik dans l'amibe :

- Un scénario probable implique que sputnik pénètre dans l'amibe via un mécanisme phagocytaire, en adoptant le mode d'entrée couplé par attachement aux fibres à la surface de la capsid de Mimivirus [1] [1,14,22,25-28].

Par conséquent, il est suggéré que les fibres et les protéines associées aux fibres sont essentielles à l'entrée des virophages [16].

- Le support de cette hypothèse :

✓ L'observation à l'aide du microscope électronique de particules de sputnik dans la couche fibreuse présente à la surface du virus géant peu de temps avant l'entrée de ces virophages dans l'amibe [16,27].

✓ La protéine mimivirus R135, associée aux fibres, a été retrouvée dans l'ensemble des protéines sputnik identifiées par protéomique [16].

✓ Deux expériences ont été faites :

- La première consiste à la culture de mimivirus (APMV) 150 fois sur l'amibe en absence de microorganismes concurrents dans des conditions axéniques, ce qui a conduit à l'émergence d'une nouvelle souche de virus morphologiquement et génétiquement différente appelé mimivirus M4, dépourvue de fibres et présente une réduction spectaculaire du génome suggérant que l'APMV avait perdu des gènes inutiles qui étaient probablement impliqués dans la survie aux côtés des concurrents [16,27,28,45,54].

La réplication du virophage de sputnik a été diminuée après co-culture avec la souche M4, ce qui suggère que les fibres des Mimivirus pourraient jouer un rôle dans l'infection par le virophage, c'est-à-dire que sputnik utilise les fibres pour entrer dans les cellules hôtes et que la variante M4 est résistante à l'infection par le virophage [16,27,28].

- La deuxième consiste à l'abaissement des protéines associées aux fibres de mimivirus à l'aide de courts ARN interférents ce qui a conduit à l'émergence de Mimivirus à fibres courtes. La co-culture de sputnik avec ces derniers a conduit à une réplication accrue de sputnik [28].

⇒ Les implications de ces deux expériences suggèrent que les protéines supprimées, mais pas la fibre en elle-même, pourraient jouer un rôle majeur dans l'interaction virophage-virus géant [28].

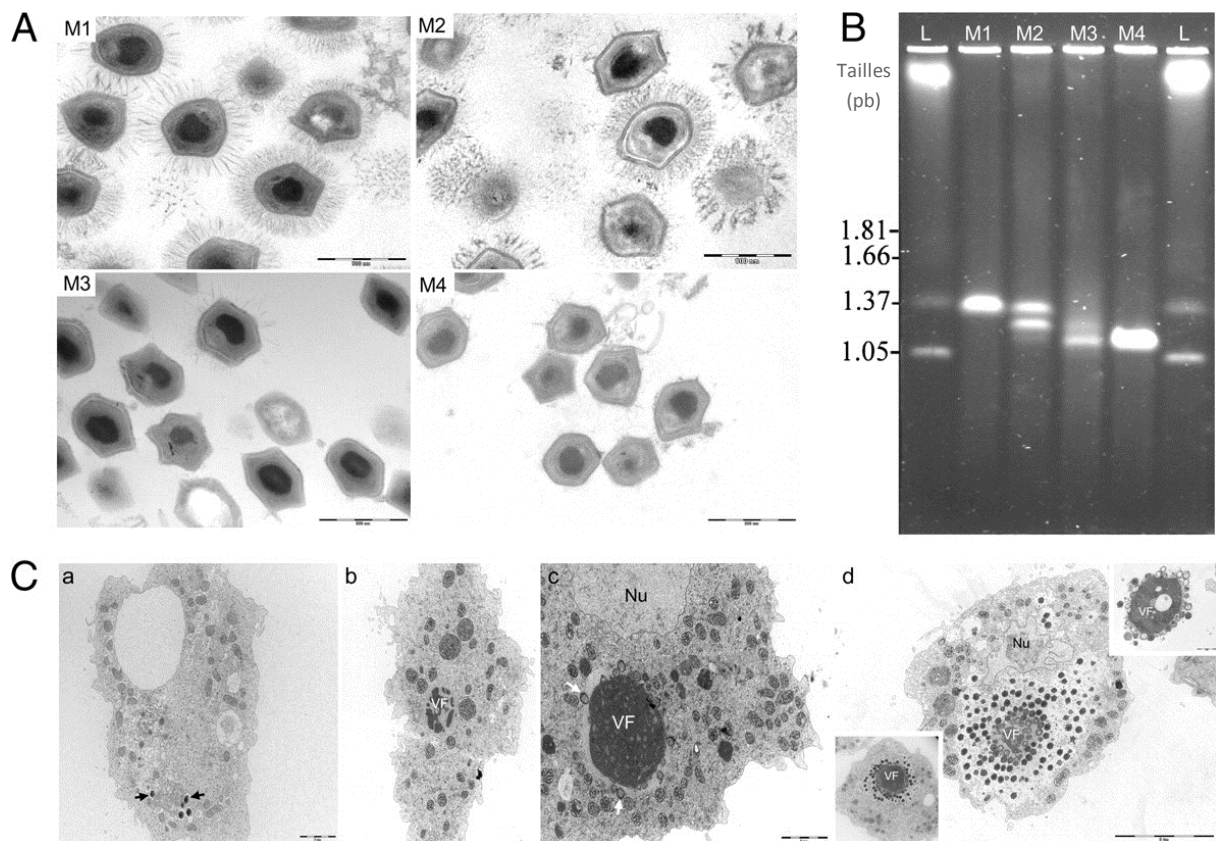


Figure 38 : Ultrastructure des virions et du cycle de répliation des mimivirus M1, M2, M3 et M4, en plus de l'électrophorèse de leur génome [45].

A : Ultrastructure des virions de la progéniture Mimivirus colorés au rouge de ruthénium au début de l'expérience (M1), au 100ème passage (M2), au 150ème passage (M3) et après un filtrage de 0,40 μm sur le 150ème surnageant ambien sous-cultivé (M4). (Barre d'échelle, 500 nm.)

B : Electrophorèse en champ pulsé comparatif de l'ADN génomique intact de M1, M2, M3 et M4.

C : Ultrastructure du cycle de répliation du Mimivirus M4 chez *A. polyphaga* à plusieurs moments après l'infection (pi). À 0,5 h pi (a), des particules virales (flèches noires) ont été observées à l'intérieur des vacuoles phagocytaires. À 4 h pi (b), l'usine de virion précoce apparaît comme une structure dense avec des aspects multilobés. À 6 h pi (c), les premières étapes de l'assemblage des particules (flèches blanches) ont été observées autour de l'usine virale. À 11 h pi (d), des virions s'accumulent autour de l'usine virale, imitant parfois un fil (Encart inférieur gauche). Selon les observations, c'est la dernière étape avant la libération des particules. Après ce point, il y a souvent l'observation des usines virales libres à l'extérieur de la cellule (en haut à droite).

L : Les chromosomes de *Hansenula wingei* ont été utilisés comme marqueurs de taille. Nu, noyau de la cellule. VF : usine virale

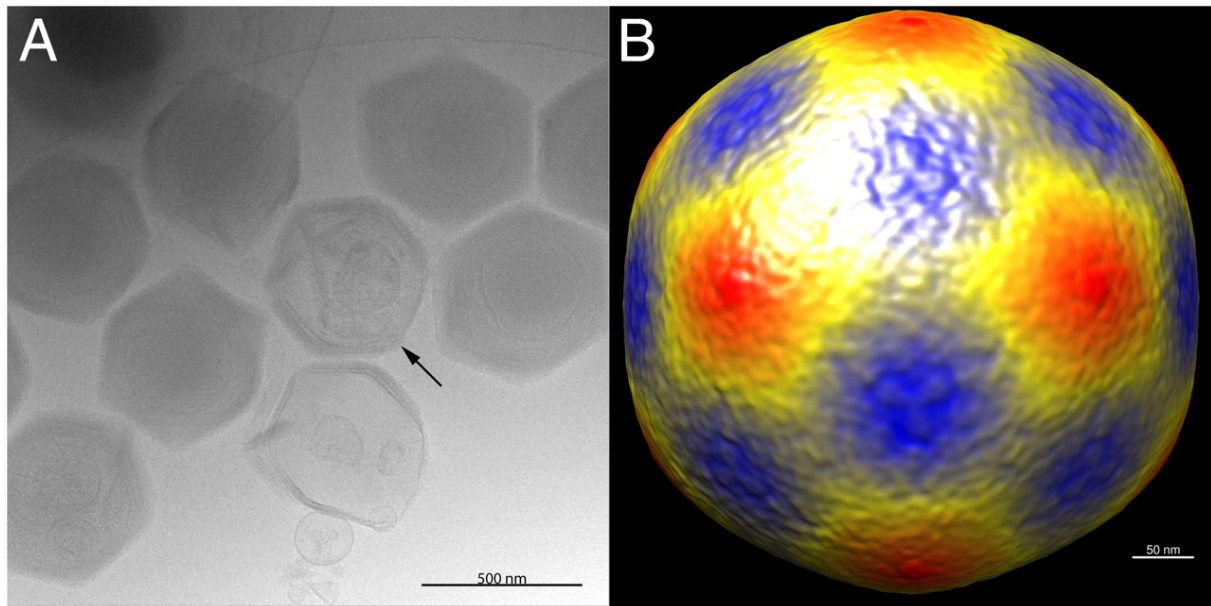


Figure 39 : Micrographies électroniques de particules de Mimivirus M4 hydratées et congelées[45].

A : Les particules individuelles avec certaines montrant des structures de type étoile de mer (flèche) à un sommet spécial. Les particules manquent de la couche fibreuse du Mimivirus M1. (Barre d'échelle, 500 nm.)

B : Reconstruction cryo-EM 3D du Mimivirus M4. (Barre d'échelle, 50 nm.)

3-2-2 Virophages envahissent l'usine de virus géant :

- Entre une et deux heures après l'infection, des vacuoles endocytaires peuvent être observées dans le cytoplasme amibien. Ensuite, une phase d'éclipse se produit qui dure environ 2-4 h [4,16].

- Pendant la phase d'éclipse, La réplication de sputnik et de mimivirus commence dans l'usine virale formée par le mimivirus [16,22,27].

- A ce stade, il n'est pas possible d'observer ou d'isoler une particule de virophage [16,22].

3-2-3 Propagation de la progéniture de virophages :

- Après la phase d'éclipse, l'usine virale se développe et les virions de la progéniture virophage commencent à être produits dans un pôle de l'usine virale géante, avant la production de virions de mimivirus. [16].

➤ Dans les usines virales de l'APMV, l'infection par sputnik entraîne l'émergence de particules nouvellement générées 6 h après l'infection avec une diminution concomitante des particules infectieuses de l'APMV [4].

➤ Autour de 16 h pi, toutes les amibes infectées sont complètement remplies de particules de virophages et de mimivirus nouvellement formées. Les virions libres de virophage peuvent être détectés dans le cytoplasme ou peuvent s'accumuler dans les vacuoles amibiennes[16].

➤ À 24 h pi, plus des deux tiers des amibes co-infectées ont été lysées, libérant ainsi toute la progéniture du virophage [16].

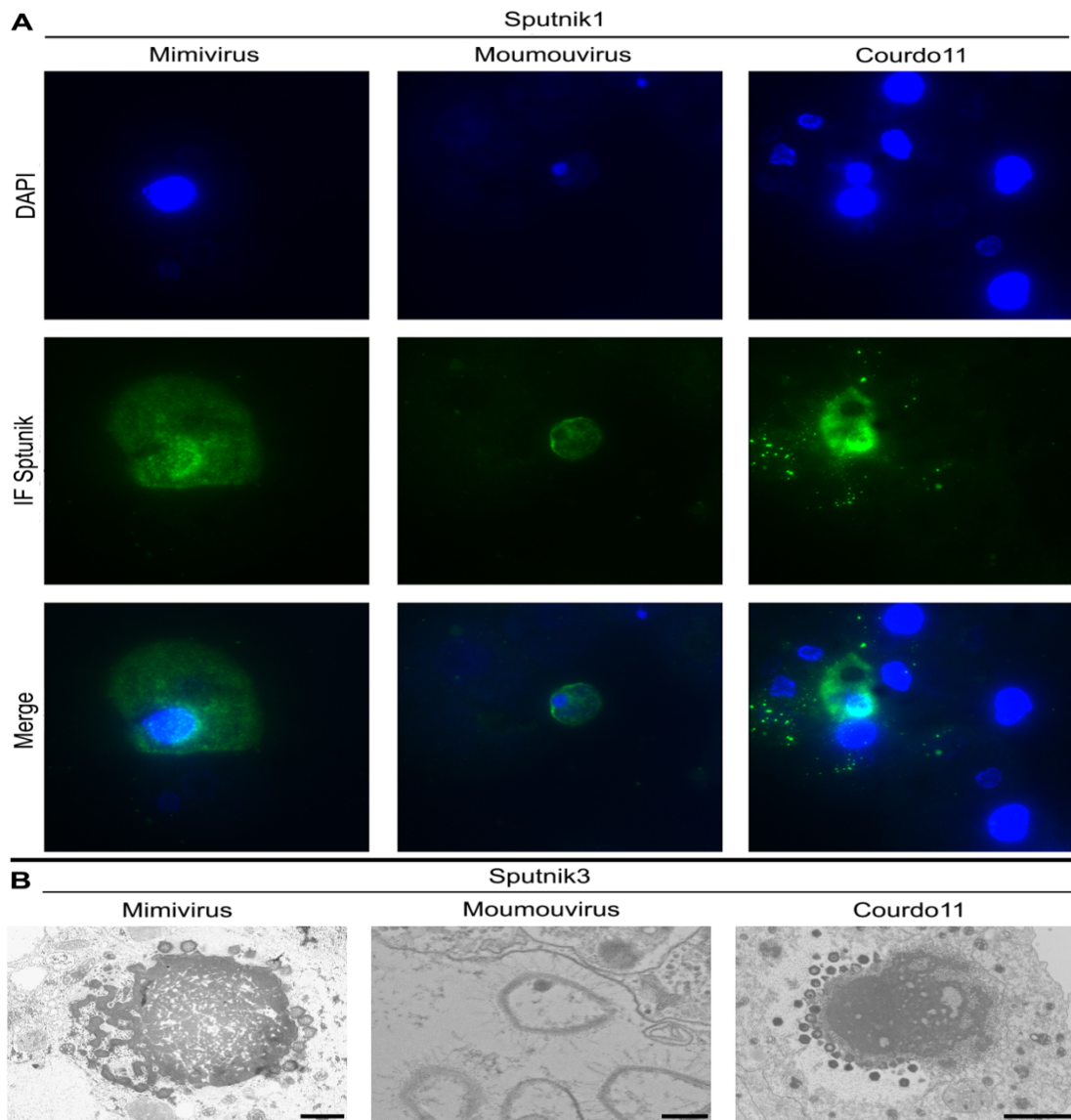


Figure 40 : Sputnik avec les virus des différents groupes de Mimiviridae [26].

(A) Un DAPI et marquage par immunofluorescence de Sputnik 1 avec les virus des groupes A (Mimivirus), B (Moumouvirus) et C (Courdo11) de Mimiviridae 6 h après l'infection.

Cette figure montre les particules de Sputnik marquées avec le sérum d'anticorps de souris (vert) et les acides nucléiques sont indiqués par la coloration DAPI (bleu / violet). Les usines de virus sont particulièrement visibles par l'abondante tache verte.

(B) Aspect de Sputnik 3 produit en usine virale du groupe A (Mimivirus) (échelle 1 μ m), groupe B (Moumouvirus) (échelle 200 nm) et groupe C (Courdo11) (échelle 2 μ m) de Mimiviridae.

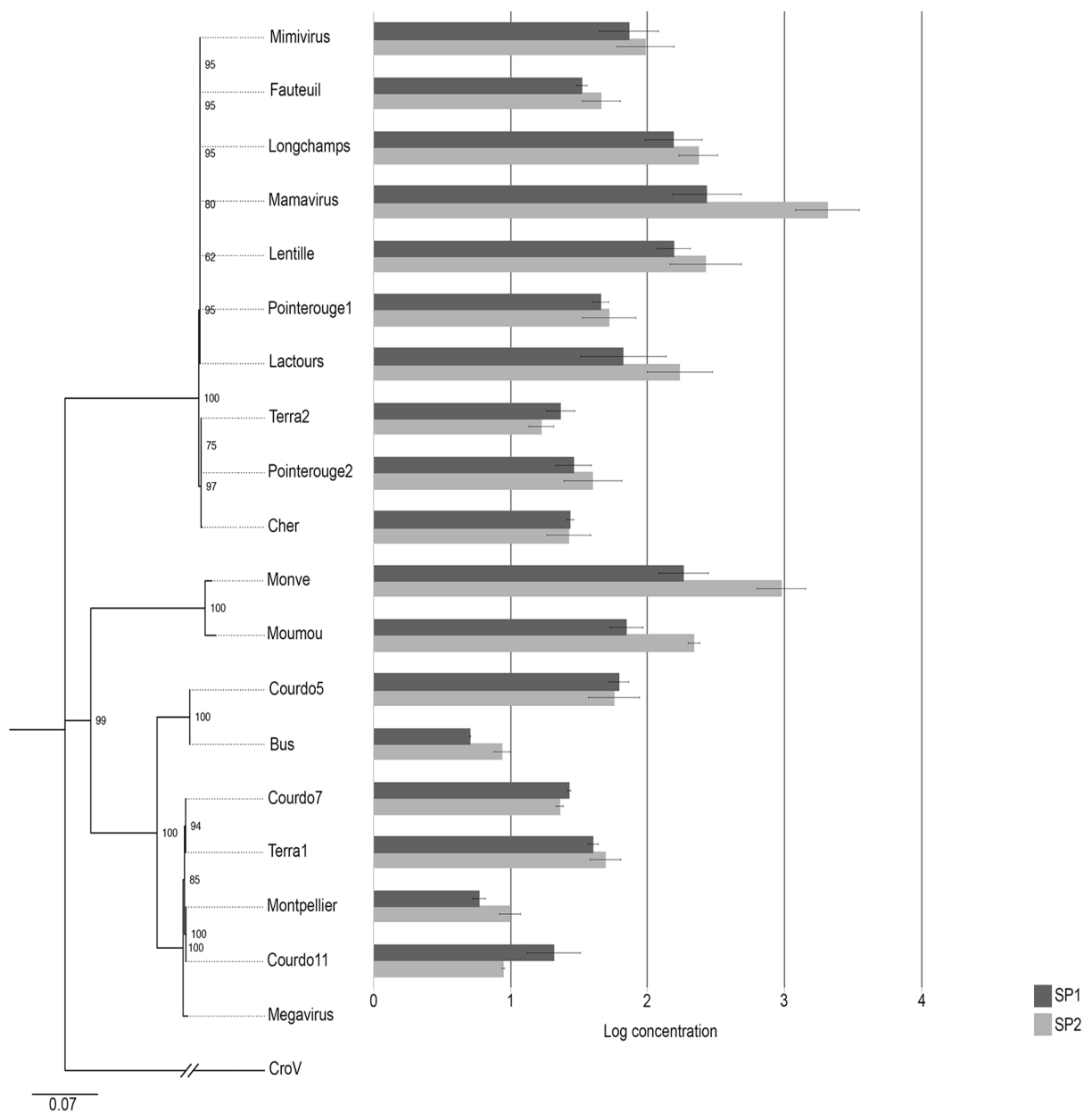


Figure 41: Croissance de Sputnik 1 et 2 dans différents virus géants [26].

Un histogramme de la croissance de Sputnik 1 et 2 dans différents virus géants en fonction de leur position phylogénétique dans les groupes A, B et C de Mimiviridae en se basant sur des séquences du gène Pol B. La croissance, mesurée par quantification PCR en temps réel, a été calculée entre le jour 0 et le jour 3 et correspondait à une lyse ambiante complète.

3-3 Cycle répliatif d'autres virophages :

3-3-1 Zamilon [16]:

- Le virophage de zamilon est sélectif et se propage uniquement lorsqu'il est associé à des mimivirus des lignées B ou C (voir système mimivire).

- La co-infection des amibes avec le zamilon et les mimivirus ne semble pas interférer ni la propagation du mimivirus ni la lyse amibienne.

3-3-2 Mavirus [1,14,16,17,28] :

Le mécanisme d'entrée du mavirus dans la *Cafeteria roenbergensis* diffère du mécanisme d'entrée de sputnik dans l'amibe, la microscopie électronique à transmission a montré que le mavirus pénètre indépendamment de CroV "mode d'entrée indépendant" très probablement via les voies d'endocytose médiées par la clathrine.

Une fois à l'intérieur de la cellule hôte, le mavirus cible l'usine virale cytoplasmique de son virus géant CroV associé, inhibe la production de nouvelles particules de CroV et augmente la survie des cellules hôtes.

4-Effets des virophages sur le virus géant et la cellule hôte :

- Certains virophages ont la capacité de réguler les membres de virus géants, qui infectent les amibes et également qui infectent les algues, en affectant leurs cycles de réplication ce qui permet de générer des particules avec des morphologies anormales et également ce qui permet de mettre en évidence le rôle particulier des virophages comme « parasites viraux d'un virus » [5,9,12].

- Cette capacité a été démontrée pour Sputnik, Mavirus et Rio Negro :

- Sputnik a été cultivé en association avec l'ACMV au sein des cellules amibiennes. Cette co-infection a donné une réplication abortive de l'ADN et une perturbation de la biogenèse de la capsid pour l'ACMV. Ce qui a entraîné une réduction du rendement de l'ACMV jusqu'à 70% du titre viral et une diminution de sa capacité lytique et infectieuse vis-à-vis de son hôte, ce qui a permis une diminution de trois fois la lyse de la cellule hôte [3,4,8,16,22,24,28].
- Egalement, la coinfection du virophage Rio Negro avec son virus géant (virus samba) entraîne une réduction supérieure à 80% du titre viral, ainsi qu'une récupération partielle des cellules hôtes (amibes) [32].
- De la même manière, le mavirus peut inhiber la réplication du virus de la *Cafeteria roenbergensis* (CroV) et augmente la survie de la *C. roenbergensis* en diminuant considérablement le taux de multiplication du virus géant et en entraînant des particules virales anormales [6,8,13,16,21].

- En revanche, pour le virophage de Zamilon, aucun effet n'a été détecté sur la réplication du virus géant co-infectant. Par conséquent, il n'inhibe pas la reproduction du virus géant ou la lyse de la cellule hôte [8,13,22].

- En utilisant la microscopie électronique, la morphologie anormale des particules de virus géants a été observée, certaines particules présentent une accumulation membranaire asymétrique des couches de la capsid ou bien des fibres dans une seule partie de la capsid. En plus de ces malformations, des particules ouvertes sont également trouvées[5,13,16,21,28].

- Ce parasitisme fait donc partie d'une relation complexe entre les virus géants, leurs hôtes et les virophages. Cette relation peut être expliquée en considérant que les virus géants et les virophages sont en compétition pour les ressources cellulaires, ce qui conduit à une diminution de la réplication du virus géant. En revanche les mécanismes exacts derrière lesquels les virophages détournent les usines virales sont inconnus et comme la plupart des virophages ne sont connus qu'à partir de données métagénomiques, on ne peut pas savoir combien d'entre eux puissent sauver leur hôte eucaryote [8,28,32].

- Luis Villarreal a étendu le modèle protecteur / destructif pour incorporer les virus géants, les virophages et leurs hôtes eucaryotes. Les virus géants sont supposés être la composante destructrice du modèle, car ils sont connus pour induire une infection lytique. La plupart des virophages ont un effet négatif sur la réplication des virus géants en jouant un rôle parasite lors de la co-infection et donc ils sont supposés être la composante protectrice dans le modèle. Ensemble, ces éléments sont supposés créer une collaboration stable au cours de l'évolution [13,25,53,57].

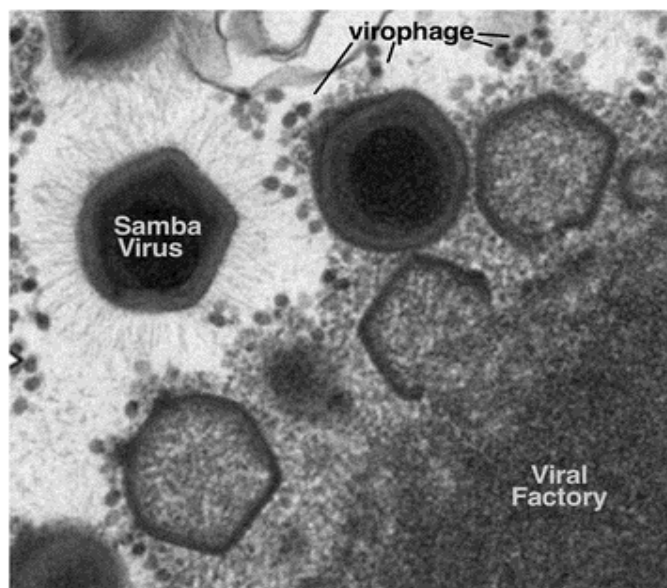


Figure 42: Image au microscope électronique à balayage du virus Samba et du virophage Rio Negro. La figure représente la morphogenèse du virus de Samba dans l'usine virale qui est formée chez *Acanthamoeba castellanii*, ainsi que les particules de virophage intercalées parmi les virions géants [32].

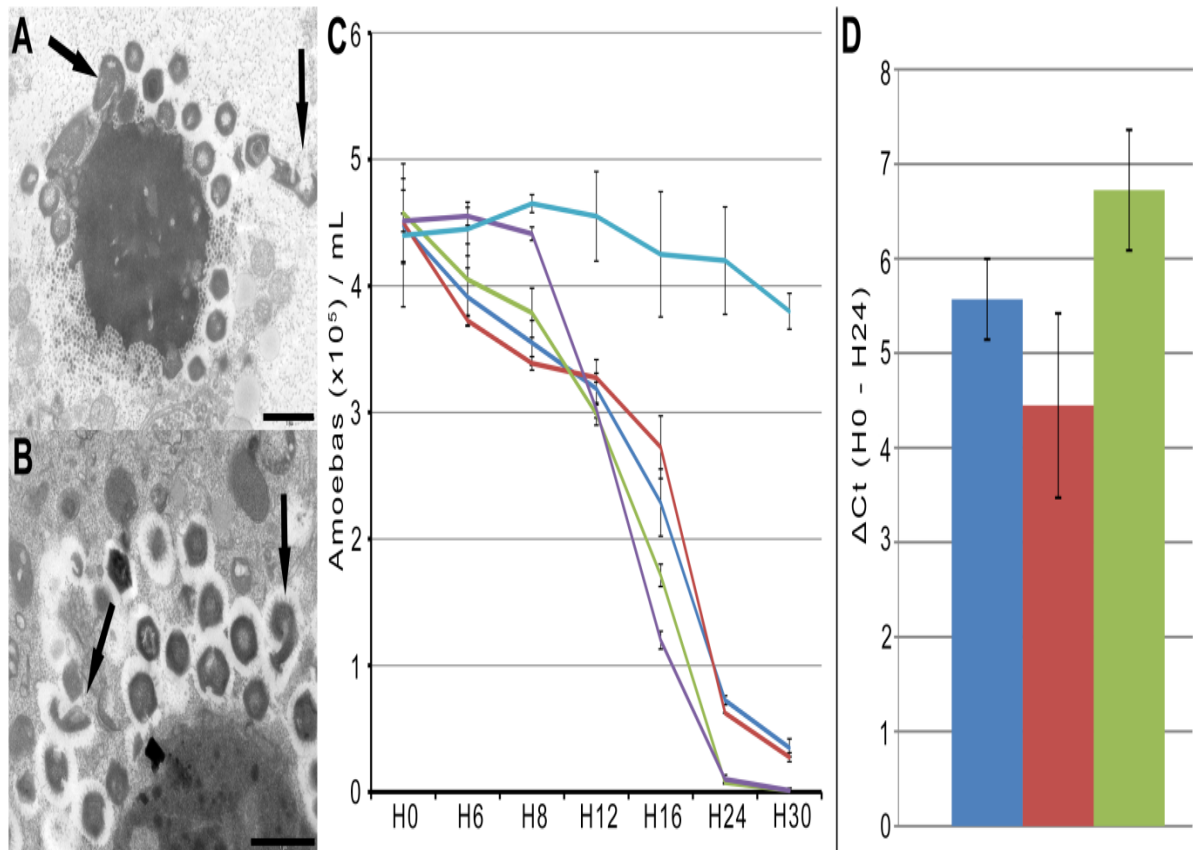


Figure 43 : Impact des virophage Zamilon et sputnik sur les virus géants et cellules hôtes [22] .

A-B : Images en microscopie électronique à transmission de particules anormales de virus Mont1 (flèches) produites à partir de l'usine virale avec (A) et sans (B) Zamilon (échelle 0,1 μm).

C : Cinétique de survie des amibes infectées par Mont1 ou Mamavirus, avec ou sans le virophage Zamilon (Bleu: Mont1, Rouge: Mont1 et Zamilon, Vert: Mamavirus, Violet: Mamavirus et Zamilon, Turquoise: contrôle négatif).

L'axe des abscisses montre les points temporels, et l'axe des y montre le nombre d'amibes par millilitre.

D : Histogramme de la croissance du virus Courdo11 seul (bleu), avec Sputnik (rouge) et avec Zamilon (vert). La différence du seuil de cycle (Ct) entre les points de temps H0 et H24 est montrée.

5-Les provirophages :

- Les provirophages présentent un troisième mode de co-infection qui se base sur la capacité de certains virophages à intégrer leur génome dans le génome du virus géant ou bien dans le génome de leur hôte cellulaire et restent latent jusqu'à la survenue d'une coinfection permettant l'activation et la transformation des provirophages à des particules virales (virophages) [1,14,16,28,34,35,57].

5-1 Découverte :

- L'intégration de génome des virophages dans le génome des virus géants et des protistes a été démontrée [3,57].

- La première observation des provirophages provient de l'analyse d'un génome de lentillevirus dans lequel une copie intégrée du génome de virophage sputnik 2 a été identifiée [4,13,16,27,34,57].

- Mais Ceci est resté un résultat isolé jusqu'à ce qu'une étude à grande échelle des assemblages génomiques eucaryotes a révélé plusieurs résidus de virophages intégrés du groupe sputnik ainsi que des virus géants dans le génome de l'algue *Bigeloviella natans* (Chlorarachniophyte). En outre, il a été démontré que les gènes virophages intégrés sont exprimés, certains à un niveau élevé [1,13,57].

- Egalement un génome de type virophage (PgVV) mais pas une particule virale, a été isolé avec le virus *Phaeocystis globosa* qui infecte les algues, il est proposé que le PgVV se réplique comme un génome de type plasmidique linéaire "provirophage" qui peut être intégré dans le génome de PgV [28].

- Récemment, le virophage de Mavirus a été trouvé pour s'intégrer dans le génome de *C. roenbergensis* [6].

- L'intégration du génome du virophages comme provirophage, dans le génome du virus géant ou de la cellule hôte est assurée par une protéine intégrase codée par le virophage lui-même :

⇒ En cas de sputnik, l'intégration de son génome dans le mimivirus se fait à l'aide d'une intégrase type lambda codée par sputnik [4,57].

- ⇒ En cas de mavirus, l'intégration de son génome dans le génome de la *C. roenbergensis* se fait à l'aide d'une intégrase rétrovirale [4,57].
- ⇒ Pour l'algue *B. natans*, les éléments types virophage de *B. natans* qui codent les intégrases [14].

- Donc les outils moléculaires pour l'intégration génomique sont présents, suggérant que l'intégration du génome est un processus actif plutôt qu'un événement incident et que les provirophages sont biologiquement fonctionnels [4,14].

5-2 Scénario d'intégration des provirophages dans la cellule hôte :

- **Mavirus / *C. roenbergensis* :**

En 2016, Fischer et Hackl ont réussi à surveiller l'intégration du mavirus dans le génome de la *C. roenbergensis* et ont proposé le scénario suivant [4,6,57,63] :

- Lorsque le flagellé marin *C. roenbergensis* est co-infecté avec CroV et Mavirus, de multiples copies du génome du Mavirus s'intègrent dans le génome de l'hôte à l'aide d'une intégrase rétrovirale dans environ 30% des cellules infectées et lorsque ces cellules survivent, l'expression et la réplication du virophage s'induisent suite à la coinfection par le CroV.

- L'activation de la transcription des copies de Mavirus intégrées se fait par un facteur de transcription codé par CroV car les promoteurs du Mavirus sont presque identiques aux promoteurs du CroV, ce qui entraîne la formation de particules infectieuses de Mavirus.

- La mort de la cellule hôte (*C. roenbergensis*) semble être le résultat inévitable une fois infecté par CroV car ces virophages intégrés affectent seulement la production des virus géants par une production importante du virophage. Par conséquent, les particules de Mavirus endogène ne semblent pas exercer un effet mesurable sur la reproduction de CroV dans la même cellule de la *C. roenbergensis*.

- Par la suite, les deux CroV et Mavirus sont libérés dans l'environnement et le mavirus protège les cellules voisines d'une infection ultérieure de CroV, ce qui empêche la propagation du CroV dans la population protistes.

- **Éléments types virophage / *Bigelowiella natans* :**

Egalement, Blanc et al ont proposé un modèle d'intégration des éléments types virophages dans le génome *Bigelowiella natans* :

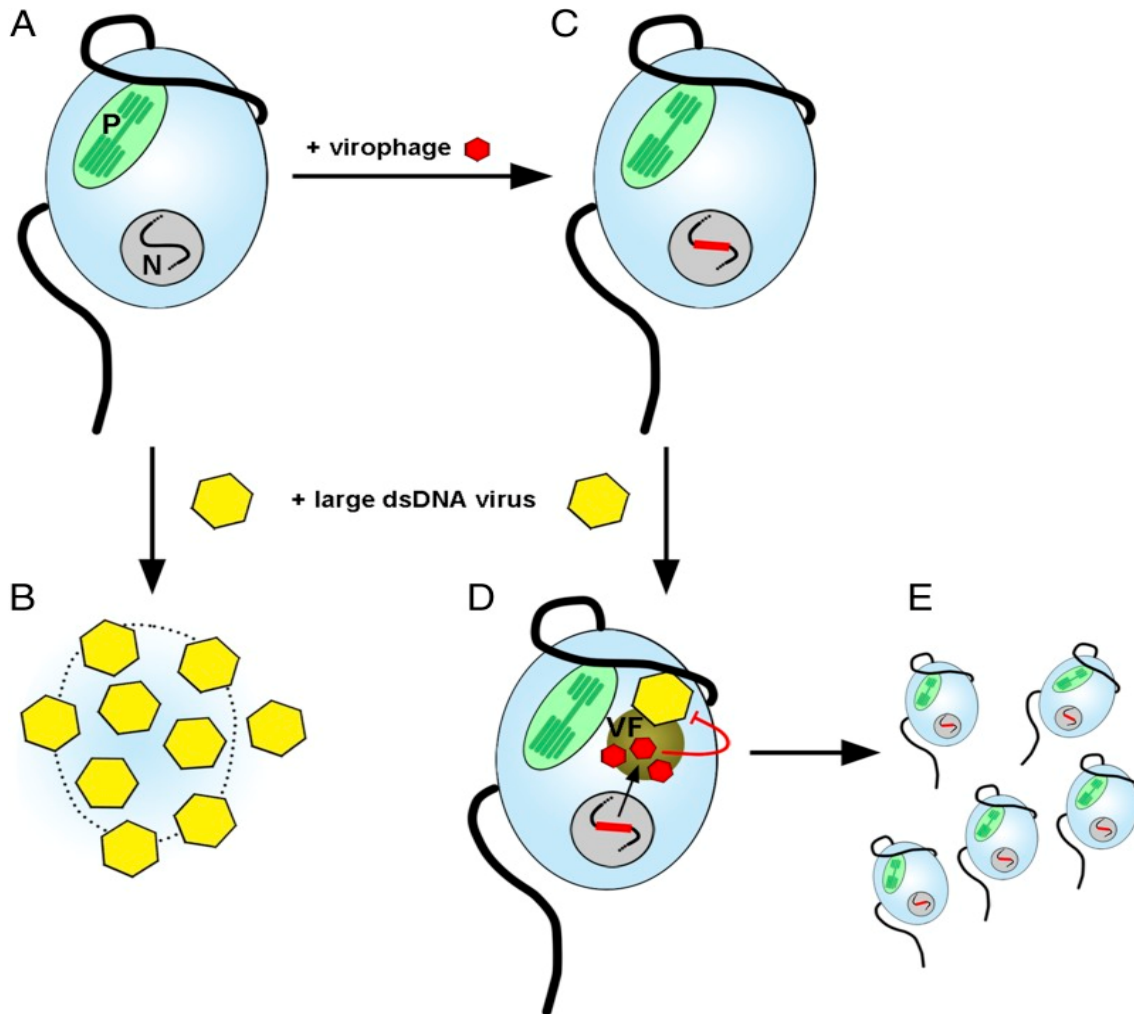


Figure 44 : Modèle d'intégration des éléments types virophages dans le génome *B. natans* [1].

N : noyau, P : plastide, VF : usine de virus.

La figure montre une cellule schématique de *B. natans* (A) qui peut être infectée et lysée par un virus géant (B). Un virophage puisse s'intégrer dans le génome nucléaire de la cellule hôte (*B. natans*) en l'absence d'un virus géant. La cellule porteuse de provirophage (C) ne produit pas de particules de virophages jusqu'à ce qu'elle soit infectée par un virus géant, qui est ensuite inhibé dans son cycle d'infection par le virophage réactivé (D). Par conséquent, un nombre limité de particules de virus géants est produit, conduisant à des taux accrus de survie cellulaire. Potentiellement, les nouveaux virophages et le nombre limité de particules de virus géants sont libérés dans l'environnement par exocytose ou un autre mécanisme inconnu qui ne tue pas la cellule hôte (E) [1,14].

- *Bigelowiella natans* appartient à un groupe de protistes mixotrophes appelés chlorarachniophytes qui ont emprunté un chemin évolutif intéressant, aucun virus géant infectant *Bigelowiella* n'a été décrit mais cette lignée d'algues est un témoin de multiples rencontres avec des virus à ADN de différentes tailles, en plus la découverte de provirophages dans le génome de *B. natans* suggère fortement l'existence de virus géants, spécifiques aux chlorarachniophytes, eux-mêmes infectés par des virophages [1,14].

5-3 Rôle des provirophages :

✓ Les provirophages présentent une stratégie adaptative des virophages pour rester en contact avec ses partenaires afin d'augmenter la fréquence de la co-infection [1,13,14,27].

✓ La stratégie d'intégration fournit une relation mutualiste entre le virophage et la cellule hôte, la cellule hôte offre au virophage la possibilité de persister et de se propager verticalement dans la population hôte et en retour, en cas de co-infection par un virus géant, le virophage protège la cellule hôte de la lyse ce qui est le cas pour *B. natans* ou bien il protège la population hôte après que la mort de la cellule hôte survient comme étant une mort cellulaire programmée ce qui est le cas pour *C. roenbergensis* [1,14,57,63].

⇒ Par conséquent, l'intégration des virophages fonctionne comme un système immunitaire adaptatif impliquant une mémoire immunologique d'infections antérieures imprimées sur le génome de l'hôte cellulaire ou du virus géant. Il existe une analogie frappante entre ce mécanisme et le système CRISPR-Cas de l'immunité adaptative procaryote (figure45) [57].

✓ Egalement les provirophages peuvent jouer un rôle très important dans le transfert horizontal des gènes [16].

- La découverte des provirophages a soulevé plusieurs autres questions intéressantes, telles que la fréquence et les conditions dans lesquelles un virophage peut s'intégrer de manière stable dans le génome de l'hôte également la façon dont la cellule hôte conserve cette mémoire antivirale et les fonctions supplémentaires de cette dernière [1,28].

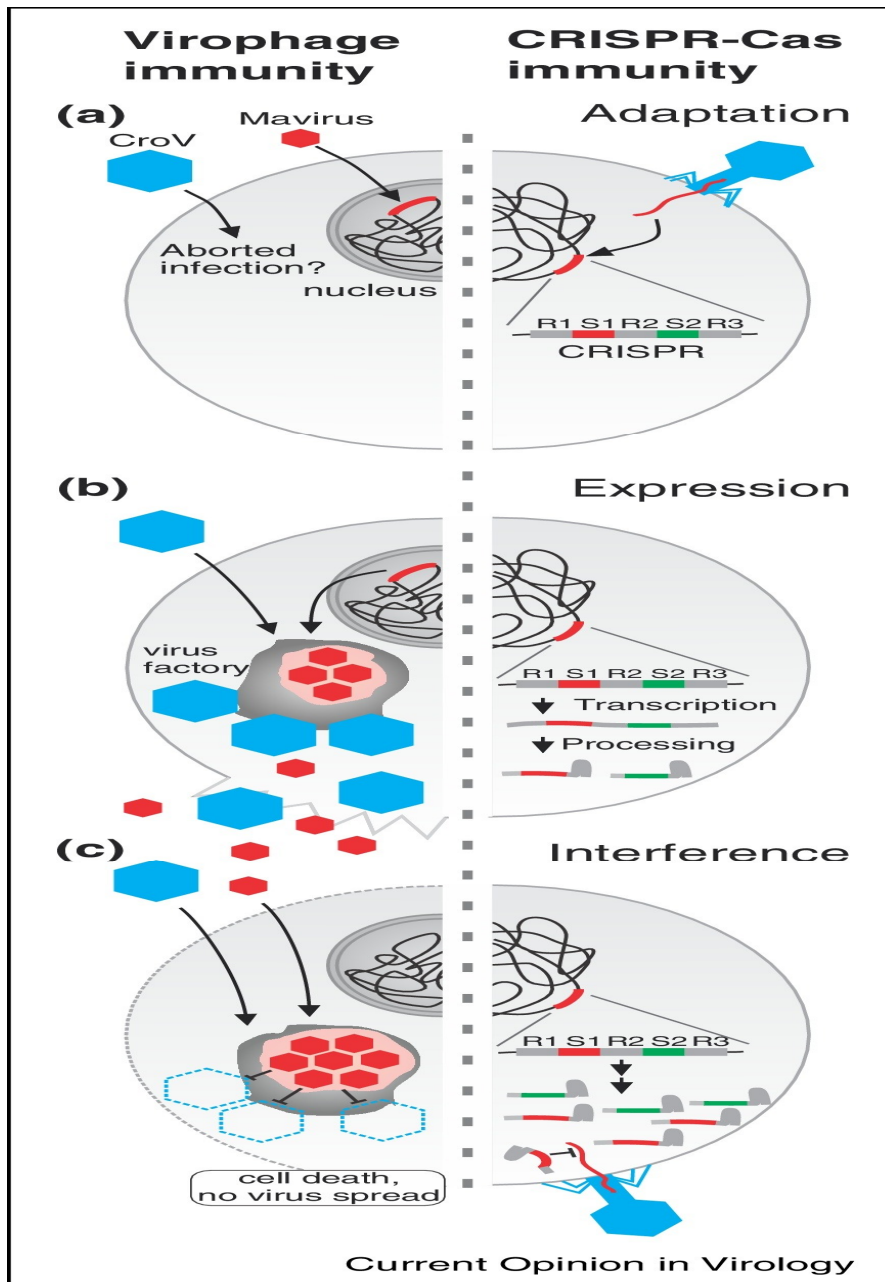


Figure 45 : Virophage et CRISPR-Cas: deux formes non apparentées mais analogues d'immunité acquise [57].

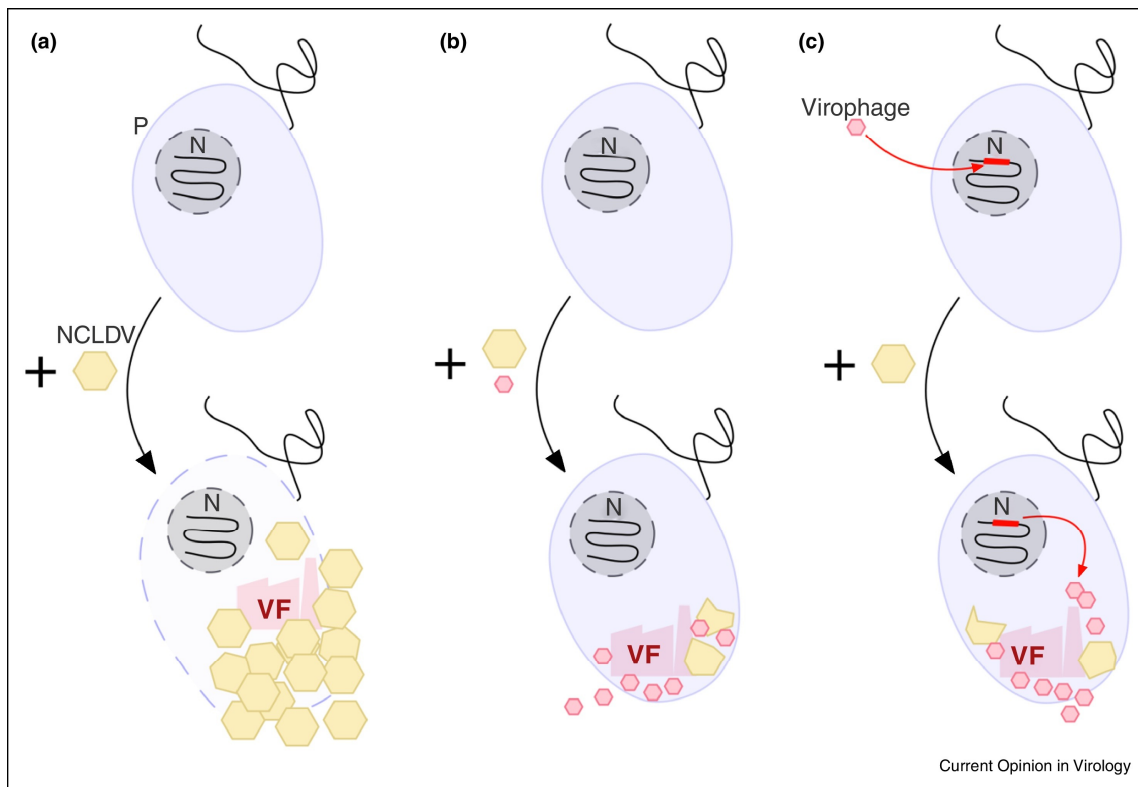


Figure 46 : Modèles récapitulatifs d'infections et d'effets protecteurs dans la relation tripartite cellule hôte-virus géant- virophage [13].

Un protiste unicellulaire peut être l'hôte d'un virus géant et de son virophage associé.

- (a) Lorsqu'il est infecté par le virus géant seul (hexagone jaune), une usine virale est établie dans le cytoplasme de l'hôte, produisant de nouvelles particules de virus géants. L'infection provoque finalement la mort cellulaire et la libération des particules virales nouvellement formées.
- (b) Cependant, quand un virophage entre en jeu, les choses peuvent devenir sérieusement plus difficiles pour le virus géant. La réplication du virophage a lieu dans l'usine virale, ce qui inhibe la réplication du virus géant entraînant un taux plus élevé de survie cellulaire.
- (c) La découverte d'inserts virophages transcrit dans le génome de *B. natans* a suggéré une nouvelle stratégie pour augmenter la probabilité de co-infection et pour se défendre contre les virus géants. Caché dans le génome de l'hôte cellulaire, le virophage inséré peut être réactivé par une infection virale, qui est à son tour inhibée, permettant une propagation des virophages et une protection de la population hôte. N : noyau, VF : usine de virus.

6-Système mimivire :

Parmi les trois lignées des mimivirus, la lignée A est résistante à zamilon alors que les deux autres lignées B et C y sont sensibles [3,13,28,29,40].

Cette spécificité a été étendue aux 59 souches de la collection des mimivirus (dont 28 de la lignée A, 8 de la lignée B et 23 de la lignée C), qui ont été infectées par les virophages zamilon ou sputnik. Après 24 heures, une augmentation de l'ADN de sputnik a été observée dans l'ensemble des trois lignées de mimivirus. En revanche, Zamilon a été capable de se répliquer uniquement avec les souches des lignées B et C de mimivirus, mais aucune souche de la lignée A [16,29].

Récemment, cette différence a été exploré par Fischer et attribuée à un système proposé semblable à CRISPR-Cas chez les mimivirus appelé MIMIVIRE qui représente une défense des mimivirus de lignée A contre le virophage de zamilon [28,29,40,53].

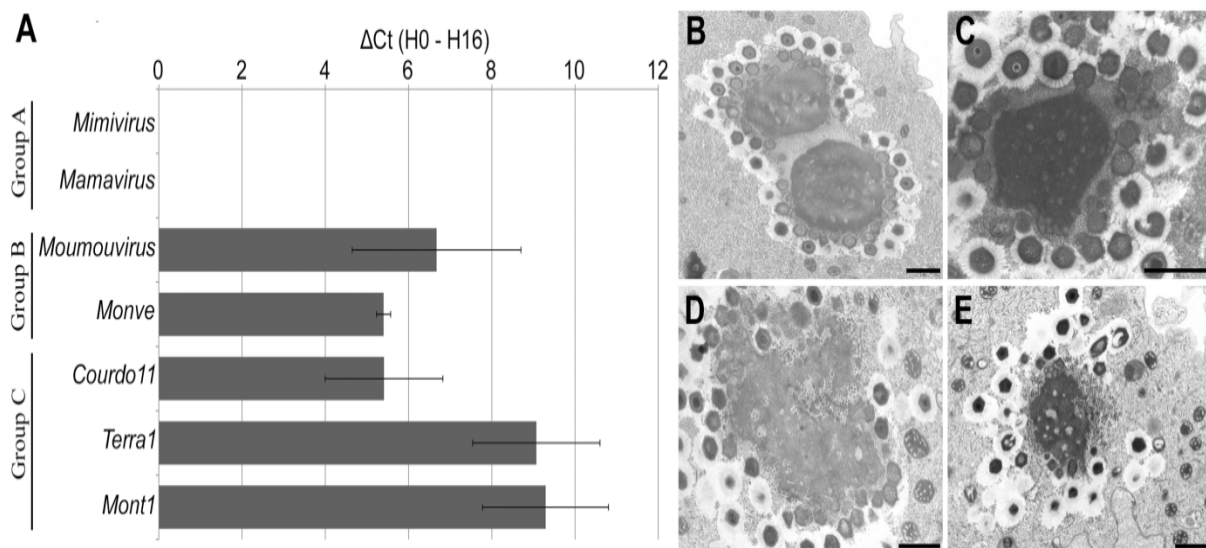


Figure 47 : Croissance de Zamilon chez les Mimiviridae [22].

(A) Histogramme de la croissance de zamilon dans le groupe A, B et C des Mimiviridae, mesurée par PCR en temps réel.

(B-E) Images en microscopie électronique à transmission de l'usine virale chez des amibes co-infectées par Zamilon / Mimiviridae. Aucune particule de virophage n'a été détectée en présence de Mimivirus (B), contrairement à Moumouvirus (C), Terra1 (D) et Mont1 (E) (échelle 0,1 μ m).

6-1 Système CRISPR-Cas [29]:

Les procaryotes sont capables d'acquérir une immunité adaptative contre l'invasion d'éléments génétiques, tels que les plasmides ou les phages, via l'incorporation dans leur génome de courtes séquences d'ADN étrangers (de 21 à 72 nucléotides) ce système est appelé CRISPR-Cas (courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacée). L'acquisition de ces séquences d'ADN étrangers survient de façon adjacente aux gènes Cas qui ont pour rôle de cliver l'ADN étranger en fragments de petites tailles, ce qui confère une résistance face à une seconde infection.

6-2 Mécanisme du système mimivire :

- L'incorporation d'ADN étranger est l'une des conditions pré-requises dans le système CRISPR-Cas.

- Si cette hypothèse est exacte, les séquences spécifiques de zamilon (absentes chez les autres virophages) doivent être retrouvées exclusivement chez les virus qui lui sont résistants [29].

⇒ Effectivement, des séquences spécifiques à zamilon ont été retrouvés dans l'ensemble des génomes des mimivirus de la lignée A dans un emplacement orthologue : une séquence de 28 nucléotides et des séquences de 15 nucléotides répétées quatre fois [16,29,40].

⇒ Ces séquences sont localisées dans un gène codant une transposase A chez zamilon et elles sont intégrées dans le gène R349 des mimivirus et dans des emplacements orthologues chez tous les mimivirus de la lignée A [29] .

⇒ De plus, les gènes au voisinage des répétitions dans les mimivirus de lignée A codent pour une nucléase et une hélicase qui pourraient être impliquées dans la dégradation du génome spécifique des séquences de zamilon [16,29,40].

⇒ Le silençage de ces gènes a rendu les mimivirus de la lignée A sensible à l'infection par zamilon [13,28,29,40].

Par conséquent, MIMIVIRE (MIMIVirus VIrophage Resistant Element) présente un système de défense virale adaptative qui représente une immunité à base d'acide nucléique contre l'infection virophage et se base sur l'intégration génomique de courtes séquences d'ADN provenant de l'envahisseur (virophage) [13,16,29].

De futures études sont nécessaires pour montrer si il y a d'autres mécanismes de résistance spécifiques aux virophages également présents dans d'autres virus géants [40].



1-Distribution des virus :

Les gènes viraux évoluent généralement beaucoup plus vite que les gènes des organismes cellulaires, par conséquent la plus grande partie de la diversité génétique sur Terre est concentrée dans le monde viral. Les études du virome montrent que le nombre de particules virales est généralement 10 à 100 fois supérieur au nombre de cellules [12,42].

La détection des nouveaux virus ou hautement divergents est difficile en raison des limitations d'isolement et des méthodes de culture et de l'absence d'éléments génétiques conservés parmi les génomes [42].

2-Distribution des virus géants :

- La découverte de nouveaux virus géants dans divers échantillons environnementaux et humains, témoigne leur diversité et leur ubiquité sur terre (sol, eau douce, eau de mer, sol hypersalin...) et pour certains leur présence chez l'homme (échantillons de sang, nasopharyngés et des selles) [11,16,24].

- Récemment, le nombre et la diversité des virus géants amibiens sont considérablement accrus et il est probable que la diversité est encore largement inexploitée. Leur isolement a été récemment renforcé par l'utilisation de protocoles à haut débit et de nouveaux protistes comme support de culture [3].

- Les données métagénomiques renforcent ces observations car des séquences liées à des virus géants amibiens et à des virophages ont été détectées dans plusieurs études d'échantillons environnementaux et humains. De plus, de nouvelles approches pour trouver des séquences liées aux virus géants dans des ensembles de données métagénomiques, en utilisant des séquences ancestrales putatives reconstruites de gènes conservés, permettent de découvrir d'autres virus géants précédemment négligés [3].

- L'identification récente des pandoravirus et du pithovirus, qui sont non seulement énormes selon les normes virales mais possèdent également une nouvelle structure de virion asymétrique, montre que la diversité réelle des virus géants reste à découvrir [12].

2-1 Famille des Mimiviridae :

Leur répartition mondiale et leur présence semblent être communes dans notre environnement, ce qui est conforme avec celles des *Acanthamoeba spp*, hôtes de la plupart des membres de cette famille, qui sont des organismes omniprésents et communs dans tous les environnements [6,18,36,55].

Des stratégies à haut débit d'isolement de virus géants d'amibes menées à Marseille ont permis d'isoler à ce jour une centaine de mimivirus amibiens provenant de différents échantillons d'eau, de sols et aussi d'échantillons humains collectés en France, en Tunisie et au Brésil, ce qui suggère une distribution ubiquitaire [3].

⇒ Présence dans l'environnement[3,18,21,64]:

- Ils sont généralement trouvés dans le sol, l'eau douce et l'eau de mer dans des zones géographiques très diverses, y compris l'antarctique qui présente l'endroit le plus froid et le plus sec sur terre.

- D'autres études ont rapporté l'isolement des mimivirus des huîtres et d'une sangsue et leur détection par PCR chez les singes et les bovins.

- De plus, des séquences de type mimivirus ont été identifiées dans les métagénomiques générés par les chauves-souris, les rongeurs, les dromadaires et les culicoïdes.

⇒ Présence chez l'Homme [3,17,18,36]:

- En plus du Lentillevirus trouvé en cultivant la solution de nettoyage de lentilles de contact d'une patiente atteinte de kératite.

- Mimivirus a été trouvé dans des échantillons respiratoires et des échantillons de selles de patients atteints de pneumonie.


- Egalement, il a été récemment rapporté que les représentants des *Mimiviridae* dominant, avec les représentants des *Poxviridae*, le virome eucaryotique de l'intestin humain dans des échantillons métagénomiques du projet sur le microbiome humain.


- Des séquences semblables au mimivirus ont été détectées dans des métagénomes générés par :

- ✓ Des coprolithes humains.
- ✓ Des selles de patients diarrhéiques et des personnes en bonne santé.
- ✓ Des aspirations nasopharyngées de patients souffrant d'infections respiratoires.
- ✓ De la muqueuse buccale, de la salive, des plis rétroauriculaires et du vagin de personnes en bonne santé.
- ✓ Des échantillons de sang de personnes en bonne santé ou de patients atteints de maladies hépatiques d'étiologies diverses.



Figure 48 : Carte qui représente les emplacements d'échantillons où les virus géants d'amibes ont été isolés ou dans lesquels des lectures métagénomiques liées à ces virus ont été détectées [3].

 : Indique l'emplacement des échantillons à partir desquels un virus amibien a été isolé.

 : Indique l'emplacement des échantillons à partir desquels des lectures liées à un virus amibien ont été générées par la métagénomique.

 : Indique la découverte de particules virales géantes pour lesquelles un virus n'a pas pu être isolé.

La couleur bleue indique des échantillons environnementaux.

la couleur verte indique des échantillons humains.

la couleur rouge indique des échantillons animaux.

3-Distribution des virophages :

- La découverte continue de virophages par isolement de culture et analyses métagénomiques révèle leur large distribution dans divers milieux environnementaux et éventuellement chez l'homme [6,15,16,25].

- La distribution des virophages semble cohérente avec celle des virus géants associés et leurs cellules hôtes [51].

- À ce jour, divers virophages ont été découverts en Europe, en Amériques, et même en Antarctique. Cependant, les rapports de virophages manquent en Asie, en Afrique et en Australie [15].

⇒ **Présence dans l'environnement** [6,8,9,15,16,21,23,25,65,66,67] :

Leurs profils d'abondance distincts et leur teneur en gènes suggèrent que les virophages occupent différentes niches écologiques.

- Les profondeurs des océans et à l'intérieur des terres sur différents continents.
- Les sédiments d'eau douce et d'océan.
- Le sol, les glaciers, l'air sur la côte de Singapour.
- Les lacs antarctiques.
- Divers systèmes lacustres frais à hypersalins, un estuaire, une rencontre d'eau océanique et une tour de refroidissement d'eau.
- Un métagénome du rumen de mouton (des virophages du rumen).
- L'écosystème de trous cryoconites du Svalbard et de l'inlandsis du Groenland.

⇒ **Présence chez l'Homme** [16,18,36,51] :

- Les humains pourraient être couramment exposés aux virophages, bien qu'il existe actuellement des preuves limitées sur la base de la sérologie et la métagénomique.

- L'exposition humaine aux virus géants et aux virophages devrait être concomitante.

➤ Sputnik 2 a été isolé à partir d'un liquide de rinçage pour lentilles de contact.

➤ Une sérologie positive dirigée contre le virophage Sputnik a été décrite chez deux patients fébriles.

➤ Des séquences de métagénome des virophages ont été détectées dans des échantillons respiratoires et des échantillons de selles.

➤ Récemment, des séquences de métagénome des virophages ont été détectées dans des échantillons de plasma humain de patients atteints de maladies du foie et dans l'intestin humain.

- Pour mieux comprendre la diversité inhabituelle, la distribution globale et l'abondance des virophages, des bases de données métagénomiques sur le portail de la cyberinfrastructure communautaire pour la recherche et l'analyse de l'écologie microbienne avancée ont été analysés globalement et les résultats obtenus sont représentés dans les figures 49 et 50 [48] :

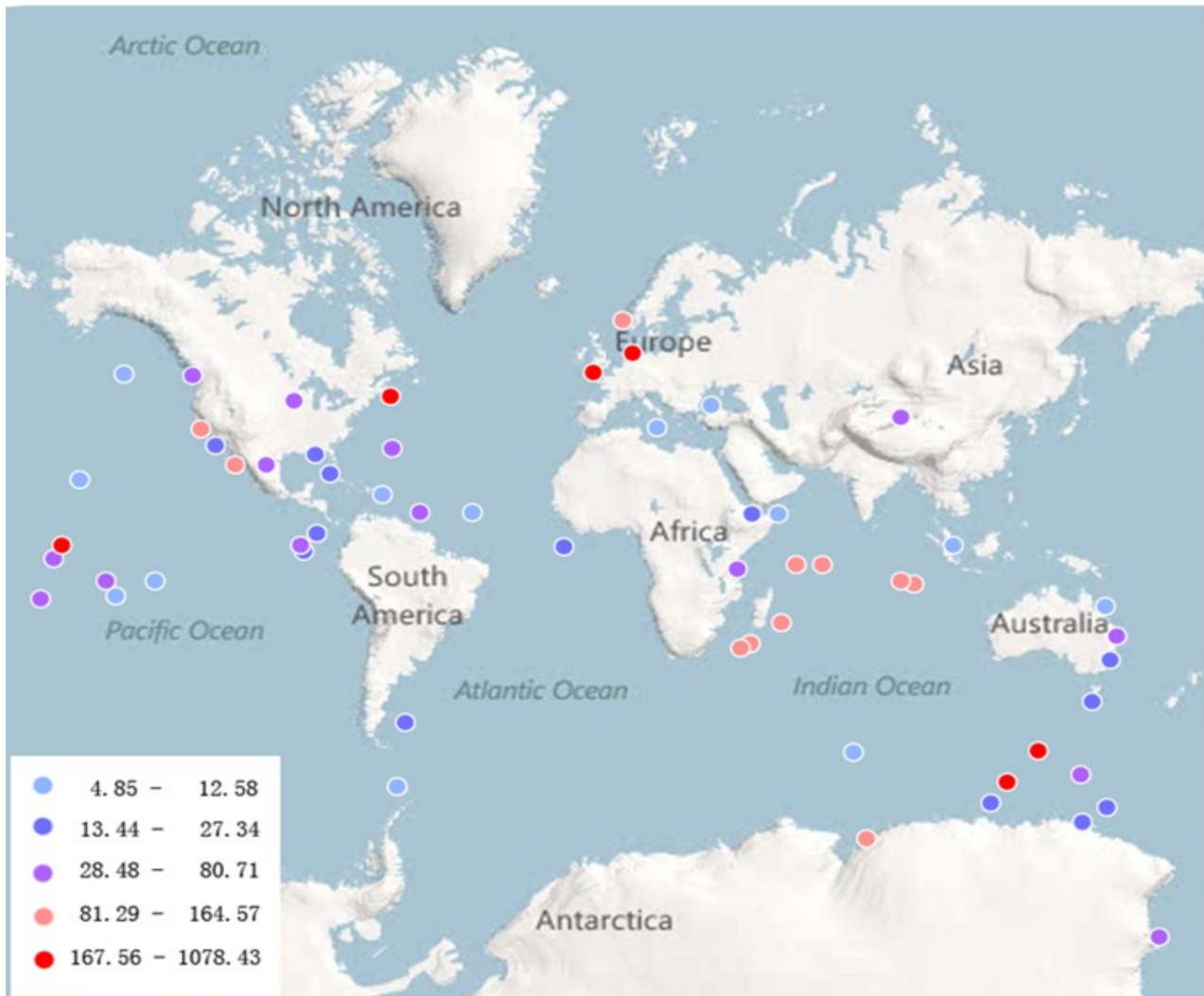


Figure 49 : Distribution géographique et abondance des virophages[48].

Les points colorés indiquent des abondances distinctes de virophages dans les ensembles de données métagénomiques obtenus à partir d'une zone spécifique de latitude et de longitude.

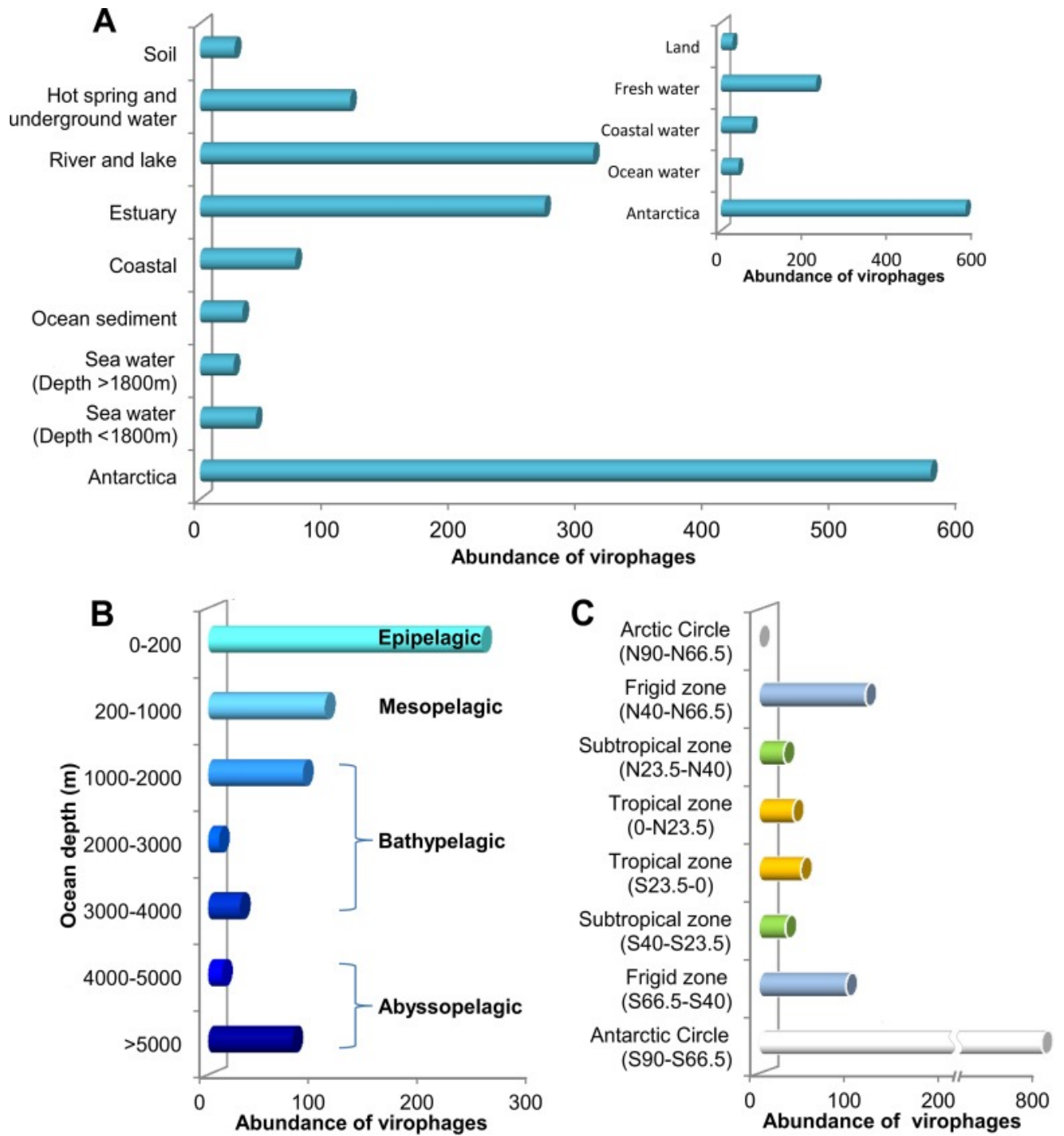


Figure 50 : Abondance des virophages dans différents environnements (A), profondeurs océaniques (B) et latitudes (C) [48].

- Les résultats révèlent une abondance distincte et une distribution mondiale de virophages impliquant presque toutes les zones géographiques allant des profondeurs océaniques à l'intérieur des terres (figure 49 et 50) [48].

- L'abondance des virophages avait tendance à augmenter de l'océan vers les milieux terrestres [48].

- L'abondance la plus élevée a été détectée dans les habitats d'eau douce (figure 50A) [48].

- En ce qui concerne la distribution verticale, en général, l'abondance des virophages diminue avec l'augmentation de la profondeur de la mer (figure 50B). La zone épipelagique semble être enrichie en virophages. C'est probablement parce que cette zone éclairée à la surface de la mer est colonisée par les organismes les plus vivants de la mer. De manière intéressante, bien qu'il y ait une grande différence entre les conditions des zones abyssopélagique et mésopélagique, il semble que les nombres de séquences liées aux virophages observées dans ces deux zones soient assez similaires [48].

- En termes de zones géographiques, les zones les plus froides se sont révélées avoir la plus grande abondance de virophages, suivies des zones tropicales (figure 50C). Par conséquent, ces résultats indiquent que les virophages se sont adaptés aux habitats avec une large gamme de variations de température [48].

⇒ En résumé, ces résultats élargissent les connaissances actuelles sur la diversité des virophages. En revanche, d'autres études sont nécessaires pour mieux connaître leur tropisme et leur prévalence dans notre biosphère et chez l'homme [48,51].



Pouvoir pathogène

1-Pouvoir pathogène des virus géants d'amibes :

Dès le début, la présence et le rôle pathogène éventuel des virus géants d'amibes chez l'homme ont été observés ou étudiés en toute sérénité grâce à un large éventail d'approches technologiques : la sérologie, l'immunohistochimie, l'immunofluorescence, l'isolement de culture, la microscopie électronique, l'hybridation *in situ en* fluorescence (FISH), diverses techniques basées sur la biologie moléculaire y compris la métagénomique (Figures 51). Les résultats répondent à plusieurs critères considérés comme des preuves de causalité d'une maladie virale (figure 54) [18].

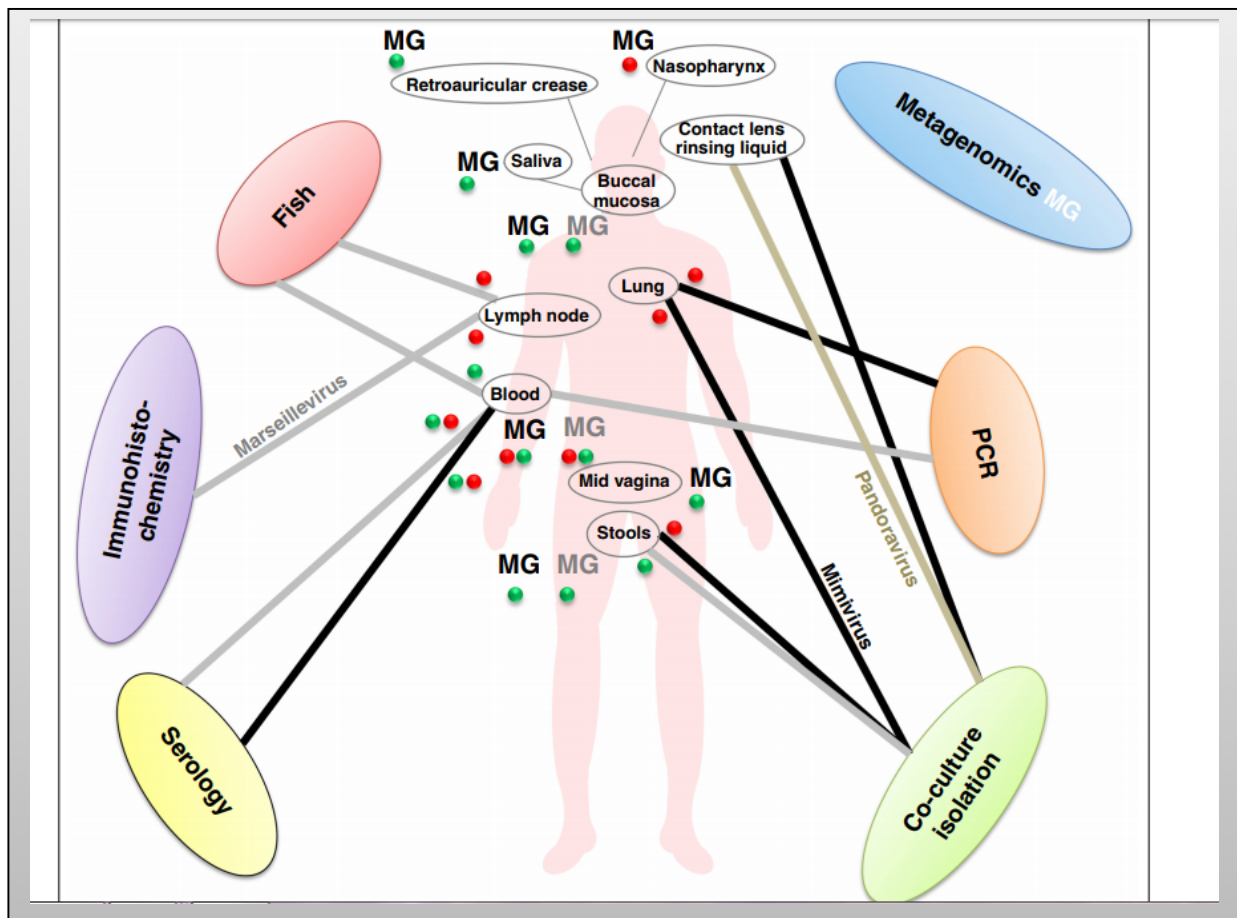


Figure 51: Schéma indiquant les sites du corps humain pour lesquels des preuves de la présence et le rôle pathogène des virus géants d'amibes ont été obtenues chez des personnes en bonne santé (les cercles verts) et chez des personnes malades (les cercles rouges) respectivement, avec différentes approches technologiques [18].

- Rappelant que le mimivirus a été isolé lors d'une enquête de pneumonie dans le contexte d'une épidémie de légionellose. Depuis, le rôle pathogène des mimivirus a été le plus abordé [2,3,18].

- Un certain nombre de cas rapportés montrant l'association entre le mimivirus et la pneumonie [24] :

✓ En premier, une séroconversion de mimivirus est survenue chez un technicien de 38 ans manipulant de grandes quantités de mimivirus. Il a signalé une douleur transfixiante dans la poitrine et des infiltrats basiliaires bilatéraux suggérant une pneumonie virale. Les infections avec les agents de la pneumonie habituels ont été exclues, alors que la séroconversion à 23 protéines de mimivirus a été documentée. ce cas a présenté la première preuve d'infection par un virus géants d'amibe [3,18].

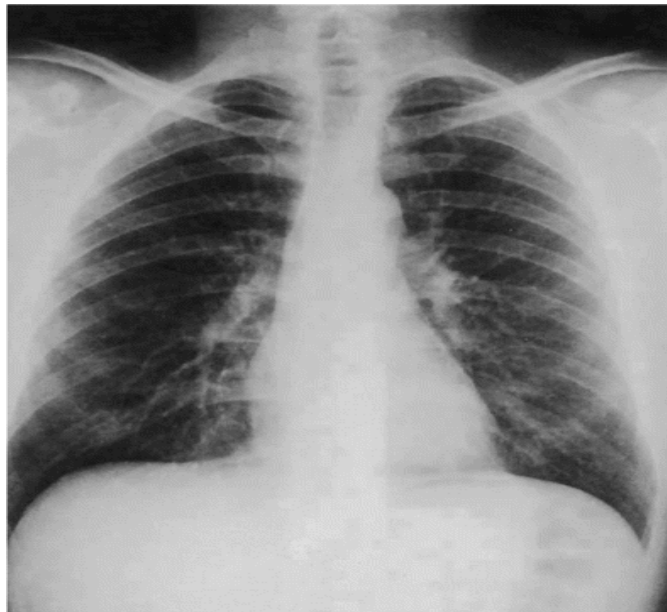


Figure 52 : Cliché thoracique du technicien de laboratoire infecté par le mimivirus, montrant des infiltrats basiliaires bilatéraux [20].

✓ Par la suite, deux mimivirus sont isolés en 2013 d'échantillons cliniques, chez des patientes tunisiennes atteintes de pneumonie inexplicée [3,18] :

- Le premier mimivirus, dénommé virus LBA111, a été retrouvé dans le liquide broncho-alvéolaire d'une patiente de 72ans qui a été admise à l'hôpital pour une fièvre de 3 jours avec toux, dyspnée, hémoptysie et leucocytose. La radiographie thoracique a révélé une consolidation du lobe inférieur droit. Parallèlement, des anticorps dirigés contre 9 protéines du virus LBA111 ont été détectés par Western Blot.

- Le deuxième mimivirus, dénommé virus Shan, a été retrouvé dans les excréments d'une fille de 17 ans admise pour fièvre (40 °C) et toux pendant 15 jours, avec opacité pulmonaire inférieure gauche, diarrhée et leucocytose. Aucun échantillon respiratoire n'était disponible.

✓ De plus, le lentillevirus qui a été isolé du liquide de stockage de lentilles de contact d'une patiente atteinte de kératite, montre que les virus géants peuvent infecter des protozoaires responsables de maladies humaines [18,40].

• Egalement, dans le cadre de l'établissement du rôle possible du mimivirus en tant qu'agent pathogène humain, un modèle expérimental d'infection chez la souris a été développé, les caractéristiques histopathologiques de la pneumonie avec des parois alvéolaires épaissies, des infiltrats inflammatoires et des lésions alvéolaires diffuses, sont apparues après l'inoculation de mimivirus [3,20,24,36].

- Le lien entre les mimivirus amibiens et la pneumonie a été le plus documenté, avec des résultats qui remplissent plusieurs critères considérés comme une preuve de causalité d'une maladie virale. Philippe Colson et al ont présenté les mimivirus comme agents de la pneumonie (la pneumonie communautaire ou associée aux soins de santé) qui peuvent être associés à de mauvais résultats chez les patients des unités de soins intensifs [3,18,24,53].

- En revanche, des études impliquant des cohortes de tailles importantes n'ont pas réussi à démontrer une association convaincante de mimivirus avec les pathologies respiratoires [2].

- Établir un rôle causal des virus dans les maladies peut être un long voyage. Ainsi, il manque des preuves concluantes pour établir les virus géants comme de pathogènes humains , d'où la nécessité d'autres études supplémentaires [18,24,40].

2-Virus géants et les autres hôtes :

- Un certain nombre d'études a permis de montrer que les virus géants peuvent avoir des cellules hôtes autres que les amibes phagocytaires :

- Des études ex vivo sur des lignées cellulaires humaines ont révélé que l'APMV est capable d'infecter les cellules sanguines myéloïdes et mononucléaires et d'interférer avec le système d'interféron de type I. De plus, il a été démontré qu'un membre de la famille des NCLDV, apparenté à l'APMV, peut infecter de manière productive les lymphocytes T dans des conditions de laboratoire [4,18].

- Le mimivirus était également capable d'infecter les macrophages ainsi que des cellules myéloïdes de souris [18,24,36].

- Les virus géants d'amibes infectent ses hôtes par phagocytose et donc la capacité des mimivirus à pénétrer dans les macrophages humains a été illustrée par un mécanisme ressemblant à la phagocytose, agissant ainsi comme une bactérie. Cela diffère des mécanismes d'entrée des virus «traditionnels» qui impliquent des interactions spécifiques avec les récepteurs cellulaires. Pour cette raison, il a été soupçonné que les amibes peuvent être un terrain d'entraînement des microorganismes pour les rendre capables de pénétrer dans les macrophages humains [3,11,18].

3-Pouvoir pathogène des virophages :

- Le pouvoir pathogène des virophages n'est pas encore clair [24].

- Une sérologie positive à sputnik a été observée chez deux patients présentant de la fièvre en revenant du Laos [3,18,36].

Les patients étaient une femme de 29 ans et son mari de 36 ans, d'origine laotienne et ayant immigré en France en 2008 et 2000, respectivement. Du 20 décembre 2009 au 22 janvier 2010, ils se sont rendus à Laos avec leur bébé de 4 mois. C'était leur premier retour depuis l'immigration à Laos où ils ont mangé de la nourriture locale, y compris du poisson cru [68].

Cinq jours après leur retour en France, ils ont souffert d'asthénie, de fièvre légère, de myalgie et de nausée. Ils n'avaient pas d'autres antécédents de voyage et leur bébé ne présentait aucun signe clinique [68].

Les résultats des analyses sanguines ont indiqué une hyperéosinophilie, une cytolyse hépatique et une cholestase. À j7 après l'apparition des symptômes, les patients ont été hospitalisés, l'examen physique de l'homme n'a détecté aucune anomalie et l'examen de la femme a détecté une tachycardie. L'échocardiographie de la femme a montré un épanchement péricardique mince mais les radiographies thoraciques n'ont montré aucune anomalie. Le sérum de la femme contenait des anticorps contre les *Toxocara*, les *Trichinella* et les trématodes *Fasciola* et le sérum de l'homme contenait des anticorps contre les trématodes *Fasciola*. Aucun parasite n'a été retrouvé dans les échantillons de selle des deux patients. Les patients ont reçu un traitement antiparasitaire après ils se sont complètement rétablis et leurs taux d'éosinophiles se sont normalisés [68].

Des tests sur les échantillons de sérum ont été effectués à la recherche des anticorps contre les micro-organismes intracellulaires [68].

Egalement, des tests de micro-immunofluorescence sur les échantillons de sérum en utilisant des antigènes de sputnik et de mamavirus ont été effectués, des taux élevés d'IgG et d'IgM contre le virophage sputnik ont été détectés à partir des premiers échantillons de sérum (échantillons en phase aiguë). Pour la femme, le sérum obtenu lorsqu'elle était enceinte, 5 mois avant l'apparition de la maladie, était négatif [68].

Les réactivités sérologiques ont été obtenues par Western blot, électrophorèse sur gel bidimensionnel et spectrométrie de masse sur 2 échantillons sériques positifs (1 de chaque patient) et l'échantillon de sérum négatif de la femme [18,68].

- Le taux des anticorps contre le virophage étaient élevés. Cependant, chaque patient était probablement infecté par un autre parasite non identifié [68].

- Seulement les anticorps spécifiques contre le virophage qui ont été détecté mais pas ceux contre le virus géant. En outre, une séroconversion a été notée dans 1 de ces 2 cas [3,18,36].

- L'analyse environnementale (en particulier d'un lac d'eau douce) a permis la récupération du virophage et des séquences de l'hôte viral [68].

- Avec les parasites transmis par les poissons crus, les milieux aquatiques peuvent être une source d'exposition humaine aux virophages comme ils le sont pour d'autres microorganismes associés à l'amibe [68].

⇒ La détection sérologique de Sputnik chez l'homme suggère l'exposition des humains à ce virophage avec exposition simultanée aux mimivirus [17,18,68].

⇒ Egalement, la séroconversion suggère que, sous certaines conditions, les virophages pourraient potentiellement être répertoriés comme pathogènes humains émergents et dans tous les cas immunogène [17,18,68].

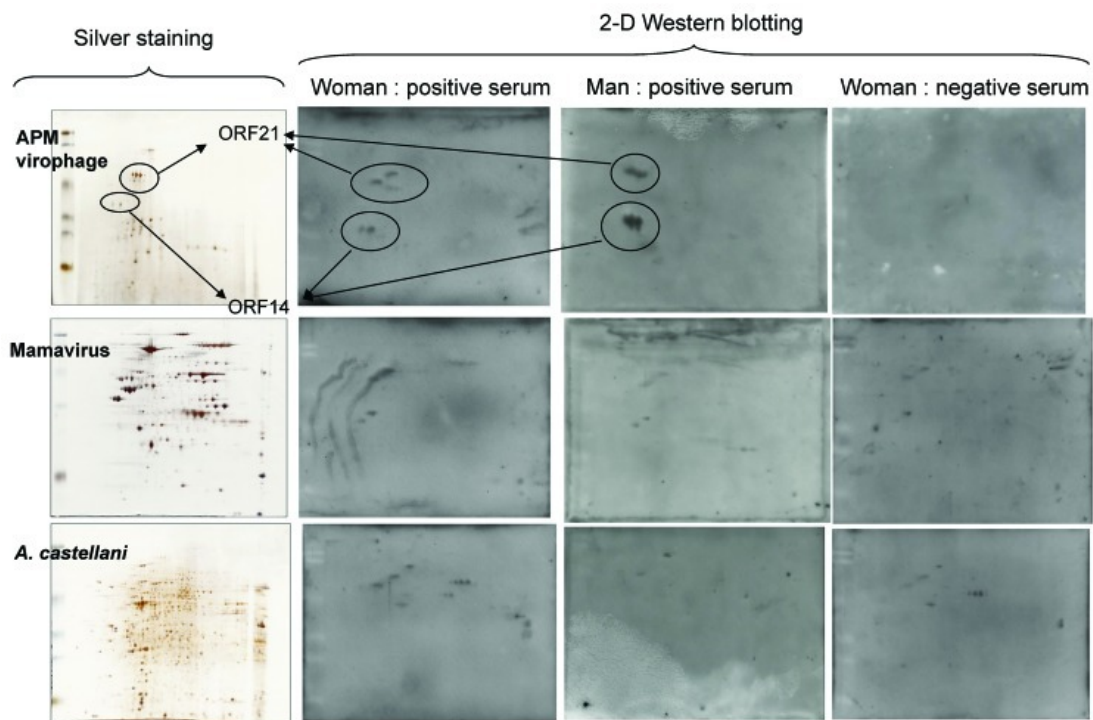


Figure 53 : Les résultats de l'électrophorèse bidimensionnelle sur gel avec coloration à l'argent (à gauche) et du Western blot (à droite) pour 3 échantillons de sérum provenant de patients ayant visité le Laos [68].



*Impacts des virophages
et persepective*

1-Impact des virophages :

La relation parasitaire entre les virophages et les virus géants, conduisant à la régulation indirecte et positive de la taille de la population hôtes eucaryotes, entraîne des interactions complexes au niveau de la communauté [14,66].

Compte tenu de l'abondance des virophages dans divers et différents environnements et des résultats de l'interaction tripartite hôte - virus géant - virophage , les virophages peuvent avoir des impacts significatifs à l'échelle mondiale et agissent comme des régulateurs essentiels des interrelations écologiques [13,16,22,24].

Et comme la plupart des virus, les virophages peuvent jouer 2 principaux rôles :

- ✓ Le premier est la régulation de la dynamique des populations.
- ✓ Le deuxième est le transfert de gènes.

1-1 impact des virophages des virus géants amibiens :

- **Régulation de la dynamique des populations :**

Les virophages se répliquent sympatriquement au sein des amibes avec leurs virus géants associés et aussi avec des bactéries, champignons ou archées en plus du mobilome des virus géants eux même, par conséquent, ils sont capable d'influencer la croissance bactérienne qui peut confronter des contraintes similaires à celle d'autres bactéries environnementales tels que la compétition pour la survie, la multiplication et l'accès aux nutriments [16,54].

Ceci a été démontré dans une étude utilisant un modèle composé d'amibe, virus géant, bactérie pathogène amibienne lytique (nommée BABL1 dans l'étude) et virophage [54].

Cette étude a révélé la façon dont différents micro-organismes au sein des amibes modulent les populations hôtes et les populations d'autres micro-organismes qui coexistent au sein de ces hôtes et elle a montré que le virophage a la capacité de réguler, par le contrôle de l'APM, son hôte amibien et les bactéries concurrentes [54].

Ce type de régulation des virus géants et de leurs hôtes eucaryotes par des virophages a également été suggéré comme un modèle d'interactions algue -virus géant - virophage [54].

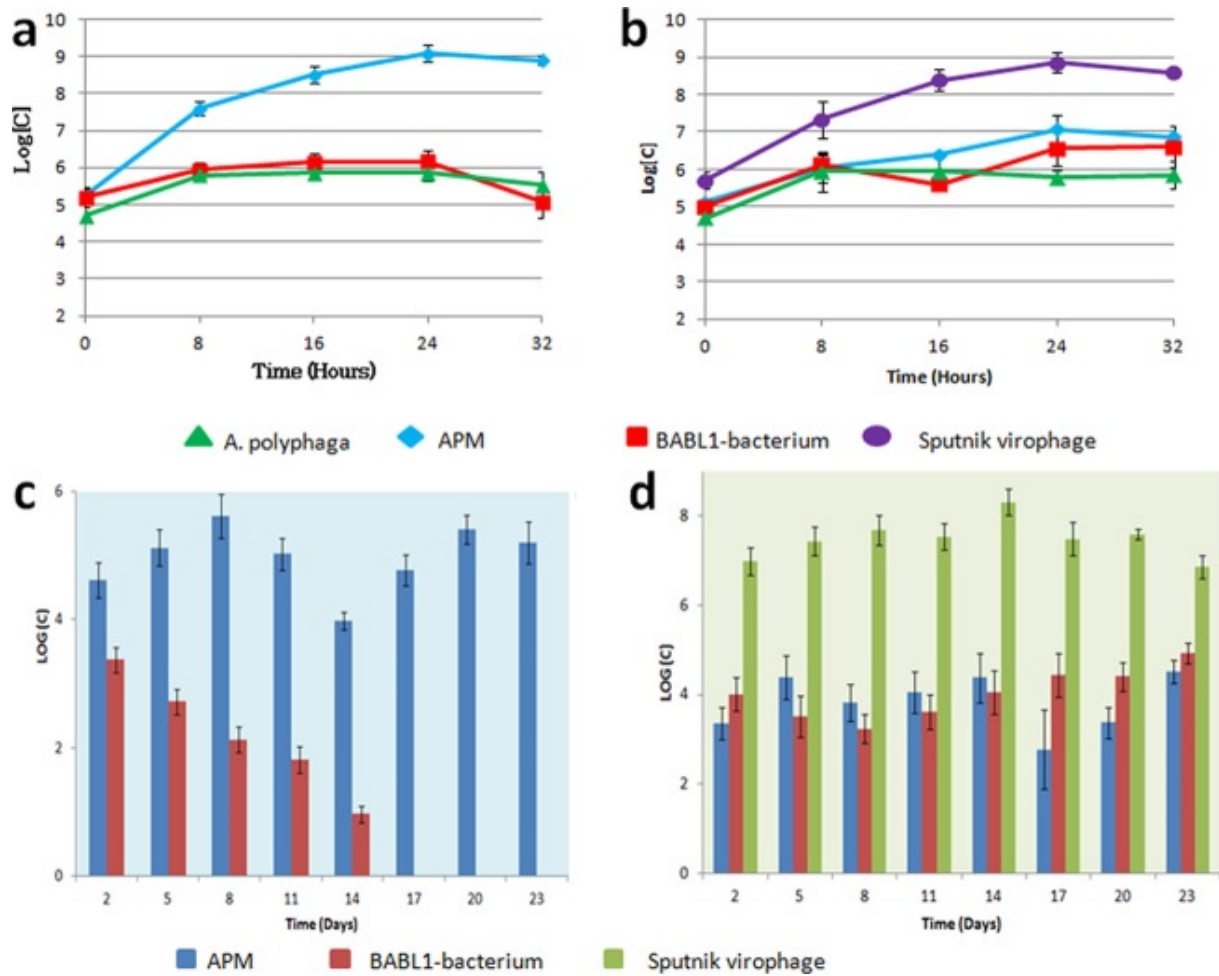


Figure 55 : Modèle de régulation de la dynamique des populations par les virophages [54].

- (a) Cinétique de la croissance de l'APM et de la bactérie BABL1 chez *A. polyphaga*.
- (b) Cinétique de la croissance de l'APM, du virophage Sputnik et de la bactérie BABL1 chez *A. polyphaga*.
- (c) La co-infection chronique de *A. polyphaga* avec l'APM et la bactérie BABL1.
- (d) La co-infection chronique de *A. polyphaga* avec l'APM, la bactérie BABL1 et le virophage Sputnik.

- **Transfert de gènes :**

Egalement le mode de vie sympathrique favorise le transfert latéral de gènes [45].

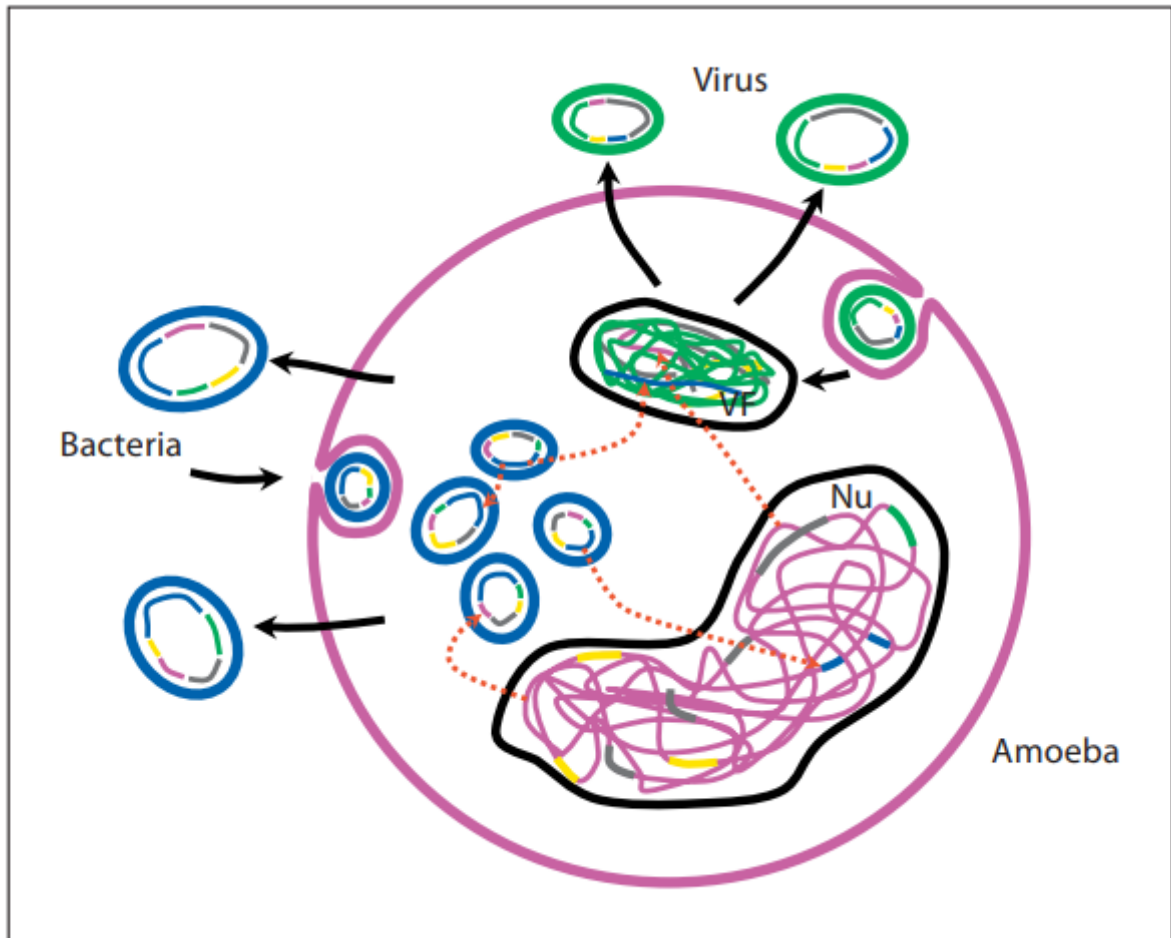


Figure 56 : Le creuset génétique de l'amibe produit des organismes avec des génomes chimériques [69].

Nu = Nucleus; VF = virus factory

Cette représentation schématique représente de multiples microorganismes intracellulaires infectant une amibe. Les génomes de chaque organisme sont représentés par de multiples fragments colorés selon leurs origines : eucaryote (rose), virus (vert), bactéries (bleu), archée (jaune). L'échange latéral de gènes (flèches rouges en pointillés) pourrait se produire pendant la multiplication de micro-organismes, faisant de l'amibe un hôte approprié pour le mélange de gènes entre l'hôte eucaryote, ses divers virus et les parasites bactériens et symbiotes [69].

1-2 Impact des virophages des écosystèmes marins :

- Les virus sont numériquement les agents biologiques les plus abondants dans l'océan. Ils exercent un contrôle important sur les micro-organismes marins y compris les bactéries, les archées et les planctons eucaryotes. Classiquement, ils ont deux rôles principaux dans les écosystèmes marins [13,31]:

- Le premier est la lyse des cellules hôtes et la libération subséquente de la matière organique, des gaz biogéniques et des nutriments ce qui affectent le cycle de ces éléments et influencent directement la structure des écosystèmes.

- Le second est leur rôle dans la course aux armements co-évolutionnaire avec les hôtes qu'ils infectent, facilitant le transfert des gènes hôtes d'une cellule à l'autre par des processus de transfert de gènes horizontaux .

- Parmi ces virus, on trouve les virus géants qui sont présents dans divers écosystèmes marins et qui sont des tueurs importants du phytoplancton qui sont abondants dans la mer. Basé sur des estimations prudentes il y a plus de 100 000 espèces de phytoplancton, ces algues forment la base du réseau trophique marin car leurs activités photosynthétiques fournissent des sources de carbone et de l'énergie pour la vie dans l'écosystème marin et elles régulent de nombreux aspects de l'environnement mondial[13,14,41].

- En induisant la mortalité cellulaire, les virus géants contrôlent la composition des communautés planctoniques et jouent un rôle de catalyseurs essentiels du cycle global des matériaux organiques et inorganiques ce qui a un impact important sur les cycles biogéochimiques [13,14].

⇒ Les virophages sont également abondant dans les milieux aquatiques. En contrôlant la virulence des virus géants, les virophages marins influencent l'impact global des virus géants, ce qui influence également la stabilité des réseaux trophiques dans les écosystèmes aquatiques naturels. L'exemple type de cet effet est le virophage OLV qui est considéré comme un manipulateur essentiel de flux de carbone et de cycle énergétique [9,13,14,15,25,47,66,67].

⇒ De plus, ces parasitismes enchevêtrés favorisent l'émergence de stratégies sophistiquées d'infection et de défense, par exemple les provirophages et le système mimivire, et fournissent une interface étendue pour l'échange génétique grâce aux transferts latéraux contribuant au mosaïcisme et à l'élargissement de la taille des génomes des virus géants d'une part et au changement évolutif d'autre part [13,21,23,24,26,38,48,70].

- Par conséquent, les virophages peuvent avoir un grand impact sur l'évolution des virus, également l'élucidation du rôle du flux génétique entre ces entités microscopiques peut contribuer à la révélation de leur dynamique évolutive en plus de certains aspects de l'origine des virus et de la vie cellulaire [28,32].

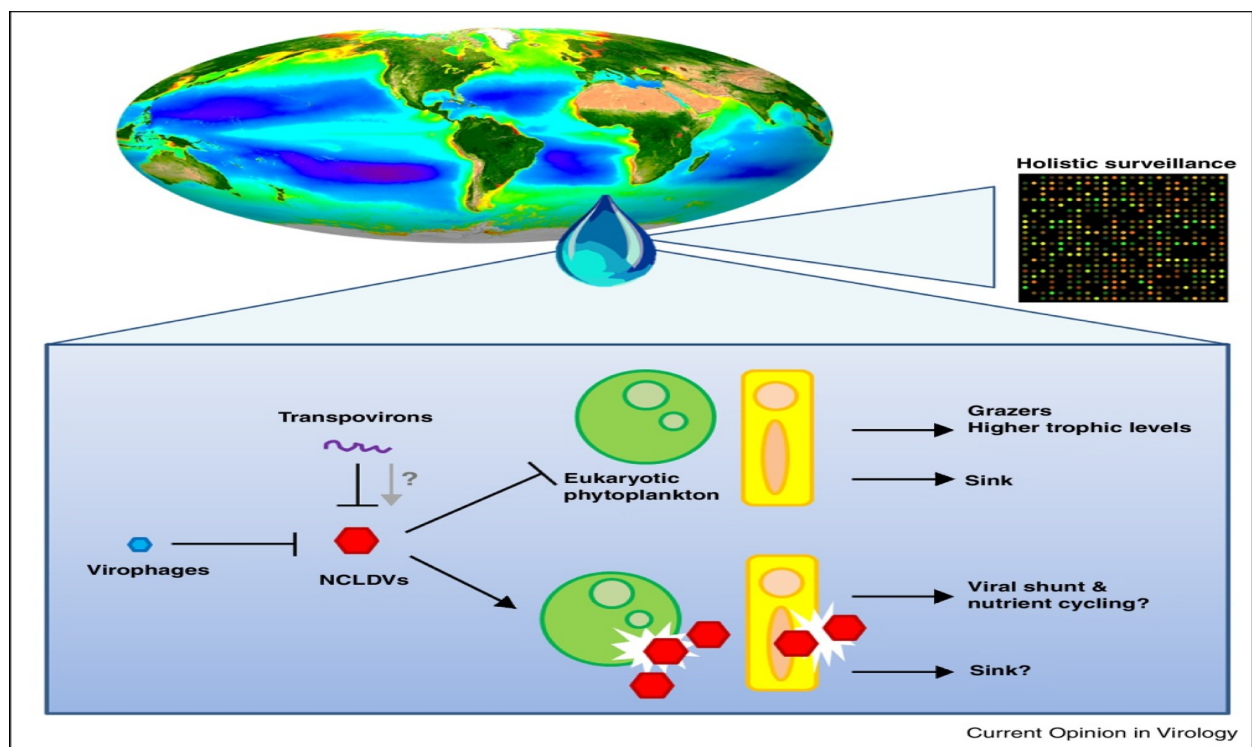


Figure 57 : Le monde des NCLDV marins [13].

Panneau en haut à gauche: image de SeaWiFS (capteur de champ de vision large) montrant la concentration moyenne de chlorophylle sur Terre. Les régions riches en chlorophylle dans les océans (pixels rouges, jaunes et verts) sont les plus productives au fil du temps en raison de la prolifération dense du phytoplancton. En haut à droite: image de la puce à ADN symbolisant l'analyse génétique d'échantillons environnementaux. Panneau inférieur: vue schématique des interactions virophage / transpoviron / NCLDV / eucaryote et sorties putatives de l'écosystème.

2-Perspective :

Les virophages peuvent éventuellement être utilisés comme une nouvelle façon de lutter contre les infections virales émergentes. Les bactériophages sont utilisés avec succès contre les bactéries dans une pratique clinique, il est vraisemblable qu'un schéma similaire ne semble pas impossible dans le cas des virophages et des virus pathogènes humains. Des recherches plus poussées sur le phénomène des virophages, éclaireront définitivement leur rôle, sont nécessaires [24].



Retardée par le paradigme construit au cours du premier siècle de la virologie, la découverte du premier virus géant (Mimivirus) et virophage (sputnik) n'a constitué que la première étape d'une aventure scientifique encore plus étonnante dans laquelle on est encore plongé et on a probablement à peine commencé l'inventaire.

On sait maintenant que les virus géants et les virophages non seulement existent mais qu'ils sont ubiquitaires, abondants et présentent une très grande diversité.

La diversité génétique des isolats peut fournir un aperçu de quoi s'attendre pour d'autres clades viraux.

La compréhension de la biologie de ces virus s'améliore en raison d'une combinaison de données biologiques, génétiques ainsi que d'images de plus en plus claire résultant de différentes techniques microscopiques.

En revanche beaucoup d'aspects restent flous d'où la nécessité de futures études afin de dévoiler les certitudes ignorées.



Résumés

RESUME

Titre : Les virophages et les virus géants.

Auteur : ZINEDDINE Kaoutar.

Directeur de thèse : Pr. Y. SEKHSOKH.

Mots clés : *Acanthamoeba polyphaga mimivirus*, sputnik, virophages, virus géants.

La découverte accidentelle des virus géants a élargi le champ de la virologie d'une manière brutale et spectaculaire car ils présentent des caractéristiques génétiques, protéomiques et structurales complexes qui n'existaient pas chez les virus et qui sont comparables à celles des bactéries, des archées et des petits eucaryotes.

Dans le même contexte, la découverte d'un groupe de virus, appelé virophages, associé aux virus géants appartenant à la famille des mimiviridae, a également étonné la communauté scientifique.

Les virophages présentent les premiers virus infectant véritablement un autre virus dans une cellule hôte commune. Pour se répliquer ils détournent la machinerie de réplication du virus géant au lieu de celle de la cellule hôte, de plus, certains membres de ce groupe inhabituel peuvent entraîner la formation de particules défectueuses de virus géants. Ce qui définit une relation parasitaire entre les deux virus.

Acanthamoeba polyphaga mimivirus et sputnik présentent les premiers virus géant et virophage découverts respectivement, par la suite d'autres représentants ont été décrits.

L'existence des virus géants et des virophages, qui se révèlent progressivement très diversifiés et largement distribués, a profondément modifié la vision vis-à-vis des bases de la virologie, ce qui a incité des débats autour du concept et de la définition conventionnelle des virus, également sur leurs classification, interactions, impact et origines potentielles, en plus de leur nature et caractère vivant ou non vivant .

ABSTRACT

Title : Virophages and giant viruses.

Author : ZINEDDINE Kaoutar.

Supervisor : Pr. Y. SEKHSOKH.

Keywords : *Acanthamoeba polyphaga mimivirus*, sputnik, virophages, giant viruses.

The accidental discovery of giant viruses has broadened the field of virology in a brutal and spectacular way because they present complex genetic, proteomic and structural characteristics which did not exist in viruses and which are comparable to those of bacteria, archaea and small eukaryotes.

In the same context, the discovery of a group of viruses, called virophages, associated with giant viruses belonging to the mimiviridae family, also surprised the scientific community.

Virophages present the first viruses actually infecting another virus in a common host cell. To replicate, they hijack the replication machinery of the giant virus instead of the host cell, in addition, some members of this unusual group can lead to the formation of defective particles of giant viruses. This defines a parasitic relationship between the two viruses.

Acanthamoeba polyphaga mimivirus and sputnik present the first giant virus and virophage discovered respectively, subsequently other representatives were described.

The existence of giant viruses and virophages, which are gradually proving to be very diversified and widely distributed, has profoundly modified the vision to the basics of virology, which has prompted debates around the concept and the conventional definition of viruses, also their classification, interactions, impact and potential origins, in addition to their nature and living or non-living character.

ملخص

العنوان : الفيروسات و الفيروفاجات و العملاقة.

المؤلفة : زين الدين كوثر.

المشرف : أ. سخسوخ ياسين.

الكلمات الأساسية: أكونتاميا بوليفاكا ميميفيروس, سبوتنيك, الفيروفاجات, الفيروسات العملاقة.

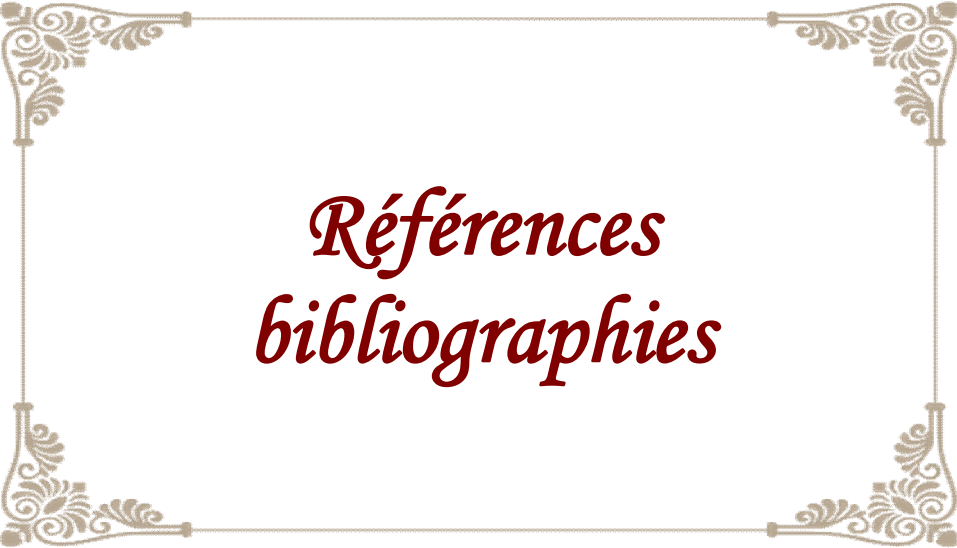
لقد أدى الاكتشاف العرضي للفيروسات العملاقة إلى توسيع مجال علم الفيروسات بطريقة مثيرة لأنها تتميز بخصائص وراثية، بروتينية وبنوية معقدة غير موجودة في الفيروسات ومماثلة لتلك الموجودة في البكتيريا، العتائق وحققيات النواة الصغيرة.

في نفس السياق، فوجئ المجتمع العلمي باكتشاف مجموعة من الفيروسات تدعى فيروفاج ترتبط بفيروسات عملاقة تنتمي إلى عائلة ميميفريدي

تمثل الفيروفاجات أول فيروسات تصيب فعلياً فيروساً آخر في خلية مضيفة مشتركة. ولتكرارها فإنها تحول آلية النسخ المتماثل من الفيروس العملاق بدلاً من الخلية المضيفة. وقد يقوم بعض أعضاء هذه المجموعة غير العادية بتشكيل جزيئات معيبة من الفيروسات العملاقة. مما يحدد علاقة طفيلية بين الفيروسين.

يمثلان سبوتنيك و أكونتاميا بوليفاكا ميميفيروس أولاً فيروس عملاق و فيروفاج تم إكتشافهما على التوالي، بعد ذلك تم وصف ممثلين آخرين.

إن وجود الفيروسات العملاقة و الفيروفاجات ، التي إكتشف تدريجياً أنها متنوعة للغاية وموزعة على نطاق واسع، قد غيّر بصورة جذرية وجهة النظر تجاه أساسيات علم الفيروسات، الأمر الذي أدى إلى مناقشات حول المفهوم والتعريف التقليدي للفيروسات وأيضاً حول تصنيفها، تفاعلاتها، أثرها، أصولها المحتملة وكذلك على طبيعتها و خاصيتها الحية أو غير الحية.



*Références
bibliographiques*

- [1] Fischer MG. Virophages go nuclear in the marine alga *Bigelowiella natans*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(38):11750-1.
- [2] Claverie J-M, Abergel C. Les virus géants-État des connaissances, énigmes, controverses et perspectives. *médecine/sciences*. 2016;32(12):1087-96.
- [3] Aherfi S, Colson P, La Scola B, Raoult D. Giant viruses of amoebas: an update. *Frontiers in microbiology*. 2016;7:349.
- [4] Diesend J, Kruse J, Hagedorn M, Hammann C. Amoebae, giant viruses, and virophages make up a complex, multilayered threesome. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2017;7:527.
- [5] Andrade ACdSP, Rodrigues RAL, Oliveira GP, Andrade KR, Bonjardim CA, La Scola B, et al. Filling Knowledge Gaps for Mimivirus Entry, Uncoating, and Morphogenesis. *Journal of virology*. 2017;91(22):e01335-17.
- [6] Chelkha N, Colson P, Levasseur A, La Scola B. Deciphering the genomes of 16 *Acanthamoeba* species does not provide evidence of integration of known giant virus-associated mobile genetic elements. *Virus research*. 2018;251:14-6.
- [7] Pearson H. 'Virophage'suggests viruses are alive. Nature Publishing Group; 2008.
- [8] Campbell S, Aswad A, Katzourakis A. Disentangling the origins of virophages and polintons. *Current opinion in virology*. 2017;25:59-65.
- [9] Roux S, Chan L-K, Egan R, Malmstrom RR, McMahon KD, Sullivan MB. Ecogenomics of virophages and their giant virus hosts assessed through time series metagenomics. *Nature communications*. 2017;8(1):858.
- [10] Claverie J-M. Giant virus in the sea: Extending the realm of Megaviridae to Viridiplantae. *Communicative & integrative biology*. 2013;6(6):10800-5.

- [11] Sharma V, Colson P, Pontarotti P, Raoult D. Mimivirus inaugurated in the 21st century the beginning of a reclassification of viruses. *Current opinion in microbiology*. 2016;31:16-24.
- [12] Koonin EV, Krupovic M, Yutin N. Evolution of double-stranded DNA viruses of eukaryotes: from bacteriophages to transposons to giant viruses. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015;1341(1):10-24.
- [13] Villain A, Gallot-Lavallée L, Blanc G, Maumus F. Giant viruses at the core of microscopic wars with global impacts. *Current opinion in virology*. 2016;17:130-7.
- [14] Blanc G, Gallot-Lavallée L, Maumus F. Provirophages in the *Bigelowiella* genome bear testimony to past encounters with giant viruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(38):E5318-E26.
- [15] Gong C, Zhang W, Zhou X, Wang H, Sun G, Xiao J, et al. Novel virophages discovered in a freshwater lake in China. *Frontiers in microbiology*. 2016;7:5.
- [16] Bekliz M, Colson P, La Scola B. The expanding family of virophages. *Viruses*. 2016;8(11):317.
- [17] Raoult D. How the virophage compels the need to readdress the classification of microbes. *Virology*. 2015;477:119-24.
- [18] Colson P, Aherfi S, La Scola B, Raoult D. The role of giant viruses of amoebas in humans. *Current opinion in microbiology*. 2016;31:199-208.
- [19] Dos Santos RN, Campos FS, De Albuquerque NRM, Finoketti F, Côrrea RA, Cano-Ortiz L, et al. A new marseillevirus isolated in Southern Brazil from *Limnoperna fortunei*. *Scientific reports*. 2016;6:35237.
- [20] Raoult D, Scola BL, Birtles R. The discovery and characterization of Mimivirus, the largest known virus and putative pneumonia agent. *Clinical Infectious Diseases* 2007;45(1):95-102.

- [21] Oh S, Yoo D, Liu W-T. Metagenomics reveals a novel virophage population in a Tibetan Mountain Lake. *Microbes and environments*. 2016;31(2):173-7.
- [22] Gaia M, Benamar S, Boughalmi M, Pagnier I, Croce O, Colson P, et al. Zamilon, a novel virophage with Mimiviridae host specificity. *PLoS One*. 2014;9(4):e94923.
- [23] Zhou J, Sun D, Childers A, McDermott TR, Wang Y, Liles MR. Three novel virophage genomes discovered from Yellowstone Lake metagenomes. *Journal of virology*. 2015;89(2):1278-85.
- [24] Kutikhin AG, Yuzhalin AE, Brusina EB. Mimiviridae, Marseilleviridae, and virophages as emerging human pathogens causing healthcare-associated infections. *GMS hygiene and infection control*. 2014;9(2).
- [25] Taylor BP, Cortez MH, Weitz JS. The virus of my virus is my friend: ecological effects of virophage with alternative modes of coinfection. *Journal of theoretical biology*. 2014;354:124-36.
- [26] Gaia M, Pagnier I, Campocasso A, Fournous G, Raoult D, La Scola B. Broad spectrum of mimiviridae virophage allows its isolation using a mimivirus reporter. *PLoS One*. 2013;8(4):e61912.
- [27] Krupovic M, Kuhn JH, Fischer MG. A classification system for virophages and satellite viruses. *Archives of virology*. 2016;161(1):233-47.
- [28] Sobhy H. Virophages and Their Interactions with Giant Viruses and Host Cells. *Proteomes*. 2018;6(2):23.
- [29] Bekliz M, Levasseur A, La Scola B, Raoult D. MIMIVIRE, un système de défense chez mimivirus qui illustre l'hypothèse de la Reine Rouge. *médecine/sciences*. 2016;32(10):818-9.

- [30] Doutre G, Philippe N, Abergel C, Claverie J-M. Genome analysis of the first *Marseilleviridae* representative from Australia indicates that most of its genes contribute to virus fitness. *Journal of virology*. 2014;88(24):14340-9.
- [31] Wilson WH, Gilg IC, Duarte A, Ogata H. Development of DNA mismatch repair gene, MutS, as a diagnostic marker for detection and phylogenetic analysis of algal Megaviruses. *Virology*. 2014;466:123-8.
- [32] Katzourakis A, Aswad A. The origins of giant viruses, virophages and their relatives in host genomes. *BMC biology*. 2014;12(1):51.
- [33] Yutin N, Koonin EV. Hidden evolutionary complexity of Nucleo-Cytoplasmic Large DNA viruses of eukaryotes. *Virology journal*. 2012;9(1):161.
- [34] Desnues C, La Scola B, Yutin N, Fournous G, Robert C, Azza S, et al. Provirophages and transpovirons as the diverse mobilome of giant viruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(44):18078-83.
- [35] Krupovic M, Yutin N, Koonin EV. Fusion of a superfamily 1 helicase and an inactivated DNA polymerase is a signature of common evolutionary history of Polintons, polinton-like viruses, Tlr1 transposons and transpovirons. *Virus evolution*. 2016;2(1).
- [36] Ngounga T, Pagnier I, Reteno D-GI, 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.
- [37] Colson P, De Lamballerie X, Yutin N, Asgari S, Bigot Y, Bideshi DK, et al. "Megavirales", a proposed new order for eukaryotic nucleocytoplasmic large DNA viruses. *Archives of virology*. 2013;158(12):2517-21.
- [38] Filée J, Siguier P, Chandler M. I am what I eat and I eat what I am: acquisition of bacterial genes by giant viruses. *TRENDS in Genetics*. 2007;23(1):10-5.

- [39] Krupovic M, Koonin EV. Polintons: a hotbed of eukaryotic virus, transposon and plasmid evolution. *Nature Reviews Microbiology*. 2015;13(2):105.
- [40] Fischer MG. Giant viruses come of age. *Current opinion in microbiology*. 2016;31:50-7.
- [41] Zhang W, Zhou J, Liu T, Yu Y, Pan Y, Yan S, et al. Four novel algal virus genomes discovered from Yellowstone Lake metagenomes. *Scientific reports*. 2015;5:15131.
- [42] Popgeorgiev N, Boyer M, Fancello L, Monteil S, Robert C, Rivet R, et al. Marseillevirus-like virus recovered from blood donated by asymptomatic humans. *The Journal of infectious diseases*. 2013;208(7):1042-50.
- [43] Klose T, Herbst DA, Zhu H, Max JP, Kenttämä HI, Rossmann MG. A mimivirus enzyme that participates in viral entry. *Structure*. 2015;23(6):1058-65.
- [44] Kuznetsov YG, Klose T, Rossmann M, McPherson A. Morphogenesis of mimivirus and its viral factories: an atomic force microscopy study of infected cells. *Journal of virology*. 2013;87(20):11200-13.
- [45] Boyer M, Azza S, Barrassi L, Klose T, Campocasso A, Pagnier I, et al. Mimivirus shows dramatic genome reduction after intraamoebal culture. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(25):10296-301.
- [46] Fischer MG, Kelly I, Foster LJ, Suttle CA. The virion of Cafeteria roenbergensis virus (CroV) contains a complex suite of proteins for transcription and DNA repair. *Virology*. 2014;466:82-94.
- [47] Desnues C, Raoult D. Virophages question the existence of satellites. *Nature Reviews Microbiology*. 2012;10(3):234.
- [48] Zhou J, Zhang W, Yan S, Xiao J, Zhang Y, Li B, et al. Diversity of virophages in metagenomic datasets. *Journal of virology*. 2013:JVI. 03398-12.

- [49] Sun S, La Scola B, Bowman VD, Ryan CM, Whitelegge JP, Raoult D, et al. Structural studies of the Sputnik virophage. *Journal of virology*. 2010;84(2):894-7.
- [50] Fischer MG. Sputnik and Mavirus: more than just satellite viruses. *Nature Reviews Microbiology*. 2012;10(1):78.
- [51] Bekliz M, Verneau J, Benamar S, Raoult D, La Scola B, Colson P. A New Zamilon-like virophage partial genome assembled from a bioreactor metagenome. *Frontiers in microbiology*. 2015;6:1308.
- [52] Raoult D. TRUC or the need for a new microbial classification. *Intervirology*. 2013;56(6):349-53.
- [53] Raoult D, Abrahão J. Editorial overview: The megaviromes. *Current opinion in microbiology*. 2016;31:viii.
- [54] Slimani M, Pagnier I, Raoult D, La Scola B. Amoebae as battlefields for bacteria, giant viruses, and virophages. *Journal of virology*. 2013;87(8):4783-5.
- [55] Dornas FP, Rodrigues FP, Boratto PV, Silva LC, Ferreira PC, Bonjardim CA, et al. Mimivirus circulation among wild and domestic mammals, Amazon Region, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*. 2014;20(3):469.
- [56] Krupovic M, Koonin EV. Self-synthesizing transposons: unexpected key players in the evolution of viruses and defense systems. *Current opinion in microbiology*. 2016;31:25-33.
- [57] Koonin EV, Krupovic M. Polintons, virophages and transpovirons: a tangled web linking viruses, transposons and immunity. *Current opinion in virology*. 2017;25:7-15.
- [58] Krupovic M, Bamford DH, Koonin EV. Conservation of major and minor jelly-roll capsid proteins in Polinton (Maverick) transposons suggests that they are bona fide viruses. *Biology direct*. 2014;9(1):6.

- [59] Yutin N, Shevchenko S, Kapitonov V, Krupovic M, Koonin EV. A novel group of diverse Polinton-like viruses discovered by metagenome analysis. *BMC biology*. 2015;13(1):95.
- [60] Yutin N, Raoult D, Koonin EV. Virophages, polintons, and transpovirons: a complex evolutionary network of diverse selfish genetic elements with different reproduction strategies. *Virology journal*. 2013;10(1):158.
- [61] Yutin N, Kapitonov VV, Koonin EV. A new family of hybrid virophages from an animal gut metagenome. *Biology direct*. 2015;10(1):19.
- [62] Arantes TS, Rodrigues RAL, dos Santos Silva LK, Oliveira GP, de Souza HL, Khalil JY, et al. The large Marseillevirus explores different entry pathways by forming giant infectious vesicles. *Journal of virology*. 2016;90(11):5246-55.
- [63] Villarreal LP. Persistent virus and addiction modules: an engine of symbiosis. *Current opinion in microbiology*. 2016;31:70-9.
- [64] Zablocki O, van Zyl L, Adriaenssens EM, Rubagotti E, Tuffin M, Cary C, et al. High diversity of tailed phages, eukaryotic viruses and virophage-like elements in the metaviromes of Antarctic soils. *Applied and environmental microbiology*. 2014:AEM. 01525-14.
- [65] Zablocki O, van Zyl L, Adriaenssens EM, Rubagotti E, Tuffin M, Cary SC, et al. Niche-dependent genetic diversity in Antarctic metaviromes. *Bacteriophage*. 2014;4(4):e980125.
- [66] Wodarz D. Evolutionary dynamics of giant viruses and their virophages. *Ecology and evolution*. 2013;3(7):2103-15.
- [67] Yau S, Lauro FM, DeMaere MZ, Brown MV, Thomas T, Raftery MJ, et al. Virophage control of antarctic algal host–virus dynamics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(15):6163-8.

- [68] Parola P, Renvoisé A, Botelho-Nevers E, La Scola B, Desnues C, Raoult D. *Acanthamoeba polyphaga* mimivirus virophage seroconversion in travelers returning from Laos. *Emerging infectious diseases*. 2012;18(9):1500.
- [69] Raoult D, Boyer M. Amoebae as genitors and reservoirs of giant viruses. *Intervirology*. 2010;53(5):321-9.
- [70] Culley AI. Virophages to viromes: a report from the frontier of viral oceanography. *Current opinion in virology*. 2011;1(1):52-7.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *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 ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أحسب بالثمن العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

الفيروفاجات والفيروسات العملاقة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم

من طرفه

الآنسة: كوثر زين الدين

المزودة في: 26 غشت 1992 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: أكتيميا بوليفاكا ميميفيروس - سيوتنيك - فيروفاجات - فيروسات عملاقة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

أعضاء

السيدة: مريمة الشادلي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: منى تزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي